# Uber das Serumaluminium in der menschlichen Pathologie

Sigrid Schramm

1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546810_0057

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk

# Über das Serumaluminium in der menschlichen Pathologie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sigrid Schramm
aus Neutitschein / Sudetenland

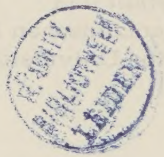
München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 22 17 77

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. H. SCHWIEGK
Dekan: Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 10.7.1962



INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung und Problemstellung
II. Kurze Beschreibung der Aluminium-Bestimmungsmethode
III. Angaben der Literatur über Aluminium und seine Funktion im menschlichen, tierischen und pflanzlichen Organismus

Eigene Untersuchungen:

IV. Beziehungen des Aluminium-Serumwertes zu physiologischen Grössen:

a) Aluminium-Durchschnittswerte
b) Aluminium-Durchschnittswerte in Abhängigkeit von der Jahreszeit
c) Aluminium-Tagesschwankungen

V. Beziehungen zwischen Aluminium und verschiedenen Krankheitsgruppen:

a) Leber-Erkrankungen
b) Magen-Erkrankungen
c) Carcinome
d) Nieren-Erkrankungen
e) M. Hodgkin - Fälle

VI. Beziehungen zwischen Aluminium und verschiedenen klinischen Daten

a) Temperatur
b) Elektrophorese: Gamma-Globuline
Alpha$_2$-Globuline
c) Serum - Eisenwerte

α) Fe - Al - Quotient
ß) Eisen-Belastungen

VII. Kritische Bewertung der Ergebnisse

VIII. Literaturverzeichnis

# I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Nach derzeitigen Verstellungen wird Aluminium als Spurenelement zu den Elementen mit fraglicher Bedeutung gerechnet. Dies geht aus einer Aufstellung von H.D. CREMER (1) hervor:

| Vorkommen regelmässig | | | | unregelm., umweltbedingt | | zivilisatorisch |
|---|---|---|---|---|---|---|
| lebenswichtig | funktionsfördernd | Funktion fraglich | | entbehrlich | | toxisch |
| 1 | 2 | 3 | | 4 | 5 | 6 |
| Eisen | Fluor | Aluminium | Nickel | Ber | Barium | Blei |
| Jod | Molybdän | Arsen | Silicium | Lithium | Cer | Quecksilber |
| Kupfer | Selen | Brom | Titan | Rubidium | Silber | |
| Kobalt | | Cadmium | Uran | Strontium | Wismut | |
| Mangan | | Chrom | Vanadium | | | |
| Zink | | Gold | Zinn | | | |

Diese vierzig Elemente haben nur einen Anteil von 0,5 % am Gesamtgewicht des menschlichen Körpers, während der Hauptteil von 98 Gewichtsprozenten von Kohlenstoff, Sauerstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Kalzium und Phosphor bestritten wird. Sechs weitere Elemente: Kalium, Schwefel, Chlor, Natrium, Magnesium und Eisen sind mit 1,5 % vertreten und stellen somit den Übergang zur Gruppe der vierzig angegebenen Spurenelemente dar. Da Aluminium das dritthäufigste Element der Erdrinde ist und somit ubiquitär auftritt, ist es zunächst am wahrscheinlichsten, dass es ein sogenanntes "Begleitelement" darstellt, das gewissermassen als "Verunreinigung" auch in den menschlichen Körper gelangt, wo es in minimalen Spuren nachgewiesen werden konnte.

Aufgabe meiner Untersuchungen sollte es sein, Beziehungen zwischen Serum-Aluminiumspiegel des Menschen und verschiedenen pathologischen Zuständen nachzugehen, die es gestatten würden, auf eine physiologische Bedeutung des Aluminium beim Menschen zu schliessen. Es soll deshalb versucht werden, Serum-Aluminiumbestimmungen, die bei 372 Kranken erhoben wurden mit klinischen Daten und Befunden in Beziehung zu setzen.

## II. KURZE BESCHREIBUNG DER ALUMINIUM-BESTIMMUNGSMETHODE

Zunächst soll eingegangen werden auf die Bestimmung von Aluminium im menschlichen Serum: Mit diesem Problem hat sich in jüngster Zeit SEIBOLD (2, 3) ausführlich befasst, nachdem die bisherigen Bestimmungsverfahren von Aluminium in der erforderlichen Grössenordnung für den Zweck der Untersuchung des Serum-Aluminium beim Menschen ungeeignet erschienen. Der Autor kam zu dem Ergebnis, dass die früheren Aluminium-Bestimmungen, nämlich diejenigen auf emissionsspektrographischem, auf fluorimetrischem, mikrogravimetrischem und fällungsanalytischem Wege, sowie die Methode der Oxin-Ultraviolett-Absorption oder die kolorimetrische Bestimmung mit dem Ammoniumsalz der Aurintricarbonsäure für exakte, verlässliche Untersuchungen viel zu hohe Werte (bis zu 10-fach) und enorme Fehlerbreiten (bis zu 80 %) zeigten.

Das Bestimmungsverfahren nach SEIBOLD weist das Aluminium spektralphotometrisch mit Eriochromcyanin-R nach, eine Methode, die schon auf das Jahr 1929 in ihren Anfängen zurückgeht. In dieser Zeit hat als Erster EEGRIWE (4) Eriochromcyanin-R als hochempfindliches Aluminiumreagens erkannt und es zur qualitativen und quantitativen Ermittlung von Aluminium in die Forschung eingeführt. Mit Eriochromcyanin-R, einem Triphenylmethanfarbstoff bildet Aluminium in schwach essigsaurer Lösung einen intensiv roten, wasserlöslichen Farblack, dessen Absorptionsmaximum bei 5340 Å, gemessen im Bekman-Spektro-Photometer, liegt. Mit dieser Reaktion als Grundlage haben ALTEN, WEILAND und KNIPPENBERG (5) eine kolorimetrische Methode zur quantitativen Bestimmung kleiner Aluminium-Mengen ausgearbeitet.

Als weiterer Autor hat sich MILLNER (6) mit diesem Problem befasst. Er nimmt an, dass bei einem pH von 5, 4 ein Molekül Aluminium mit drei Molekülen Farbstoff reagiert und die Bildung des Farblackes von zahlreichen Faktoren, wie pH und Anwesenheit fremder Ionen beeinflusst wird.

Nach RICHTER (7) ist Eriochromcyanin besonders für Untersuchungen an biologischen Materialien geeignet. Das Neue an dem Verfahren nach SEIBOLD ist jedoch eine, vom Autor angegebene Methode, mit der es gelingt, diejenigen Ionen des Serums vorher zu eliminieren, die trotz ihrer geringen Konzentration den Aluminium-Nachweis mit Eriochromcyanin R so weitgehend stören, dass die Aluminium-Bestimmung nicht mehr mit der erforderlichen Genauigkeit oder überhaupt nicht mehr möglich ist. Die Beseitigung dieser sogenannten Störionen gelingt durch die kombinierte Anwendung eines Kationen- und Anionenaustauschers, durch die das entsprechend vorbereitete Untersuchungsgut vor der photometrischen Bestimmung hindurchgeleitet wird.

Zuerst gelangt das Material in den, in "H" - Form vorliegenden Kationenaustauscher, wobei die Kationen an das Austauscherharz gebunden werden, wäh-

rend das äusserst stark störende Anion-Phosphat und die anderen Anionen mit dem Durchlauf verworfen werden. Anschliessend werden mit konzentrierter Salzsäure die Kationen wieder aus dem Austauscher eluiert und bei diesem Vorgang bilden die Ionen Fe, Cu, Mn und Zn anionische Chlorokomplexe, während die Kationen Al, Ca, Mg, Na und K dies nicht vermögen und deshalb beim Durchlauf des Eluats durch den Anionenaustauscher diesen quantitativ wieder verlassen. Das Kation Al und die nicht Chlorokomplexe bildenden übrigen Kationen, die den Aluminium-Nachweis nicht stören, können somit nach dem Passieren des Anionenaustauschers zur weiteren Verarbeitung aufgefangen werden. Die anionischen Chlorokomplexe, die im Anionenaustauscher festgehalten werden, kann man bei der wiedereinsetzenden Vorbereitung des Austauschers mit verdünnter Salzsäure eluieren. Im weiteren Arbeitsgang erfolgt dann die Aluminium-Bestimmung mit einer 0,1 %igen, gealterten Eriochromcyanin-R-Lösung, die mit Aluminium einen rotviolett getönten Farblack bildet. Dieser kann in seiner Intensität spektralphotometrisch mit entsprechendem Filter gemessen werden, woraus sich der Aluminium-Wert aus Eichkurven ergibt. Die Einzelheiten der Arbeitsvorschrift sind in (2) und (3) niedergelegt.

So gelingt es, das Aluminium ohne Rücksicht auf die Art seiner Bindung an andere Substanzen des Serums in der minimalen Grössenanordnung von 0,5 bis 5 µg quantitativ mit grosser Genauigkeit zu bestimmen.

Im Rahmen meiner Untersuchungen lernte ich dieses Aluminium-Bestimmungsverfahren genau kennen und durchführen, doch war es mir bei der Schwierigkeit dieser Mikrobestimmungsmethode im spurenfreien Milieu nicht möglich, die Untersuchungen selbständig durchzuführen.

Herr Dr. SEIBOLD und seine technische Assistentin haben im Labor für Spurenelemente der I. Medizinischen Klinik der Universität München sämtliche von mir verwerteten Aluminium-Bestimmungen durchgeführt, wofür Ihnen an dieser Stelle verbindlichst gedankt wird.

## III. ANGABEN DER LITERATUR ÜBER ALUMINIUM IM MENSCHLICHEN, TIERISCHEN UND PFLANZLICHEN ORGANISMUS

Die Angaben der Literatur bis 1960 über Aluminium-Bestimmungen im menschlichen Organismus sind nicht sehr zahlreich. Aluminium ist in allen Organen enthalten, im Blut in relativ niedriger Konzentration.
Zunächst sei eine Tabelle von LANG (8) angeführt:

Al - Normalwerte in Körperflüssigkeiten

| | Plasma / Serum | Vollblut | Ery | Galle |
|---|---|---|---|---|
| Al γ % | 11-24 | 20-60 | - | 70-440 |

Liquor
-

Eine weitere Tabelle des gleichen Autors zeigt die

Normalwerte menschlicher Organe an Al (Feuchtgewicht):

| | Leber | Niere | Muskel | Herz | Lunge | Gehirn |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Al γ % | 80-200 | 30-150 | 15-100 | 60-200 | 50-100 | 4-50 |

| Pankreas | Dünndarm |
|---|---|
| 40-200 | 200-500 |

LEWIS (9) bestimmte Aluminium spektroskopisch im menschlichen Blut und fand Werte von 0 - 0,03 mg %, GERASSIMOW (10) fand Werte von durchschnittlich 0,07 mg %. WOLFF (11) beschrieb Ergebnisse nach einem quantitativ emissionsspektrographischen Verfahren, wobei die gefundenen Aluminium-Werte von gesunden Personen zwischen 40 und 70 γ % im Durchschnitt schwanken, mit gelegentlichen Streuungen zwischen 20 und 90 γ %. Die mittlere Abweichung beträgt 3,9. Die Werte von Frauen und Männern verhalten sich gleich. Nach KEHOE (12) findet sich Aluminium zum grossten Teil im Serum:

Normalwerte in mg / 100 ml

| Vollblut | | Plasma oder Serum | |
|---|---|---|---|
| Mittel | Normalbereich (Mittel 2) | Mittel | Normalbereich (Mittel 2) |
| 0,015 | bis 0,040 | 0,046 | bis 0,088 |

Demgegenüber berichtet STÖCKL (13) von der Verteilung des Aluminiums in tierischem Vollblut, Serum, Plasma, enteiweisstem Vollblut und enteiweisstem

Plasma bei Pferd, Rind und Schwein. Hier ist der Hauptanteil des Aluminiums zu 73,3 bis 77,2 % in den geformten Elementen locker gebunden vorhanden, der prozentuale Rest findet sich im Plasma. Andere Angaben über Aluminium in tierischem Blut stammen von MYERS und MULL (14) und LEWIS (9). Erstere fanden für Rattenblut einen Durchschnittswert von 0,06 mg %, Schafblut enthielt nach Lewis bis zu 0,3 mg %.

WÜHRER (15) beschäftigte sich mit der Frage der Resorption von Aluminium-Verbindungen im Organismus, mit Berücksichtigung des normalen Aluminium-Gehaltes tierischer Gewebe. Die gravimetrische Methode benützt die Fällung des Aluminium als Phosphat. Der veraschte Niederschlag wird gewogen. Die Fehlerbreite dieser Bestimmungen beträgt $\pm$ 20 %. Kleinste Aluminium-Mengen sind mit dieser Methode nicht nachweisbar. Die Versuche führten zu folgenden Ergebnissen:

Aluminium-Gehalt der Organe von Hunden

Niere 0,42 Herz 0,56 Gehirn 0,04 Leber 1,6 Milz 1,3
Muskel 0,15 Rippen 2,4 Röhrenknochen 2,4 Magen 0,73
Darm 0,87 Lunge 59,7 Blut 0,22-0,09-0,18-0,09-0,26 mg %.

Die Konzentration von Aluminium in menschlichen und tierischen Organen ist demnach sehr geringfügig, nur die Lunge enthält als einziges Gewebe des Körpers substantielle Werte dieses Elementes. Das Aluminium der Lunge stammt hauptsächlich aus der atmosphärischen Luft und nicht aus dem Essen oder dem Trinkwasser (UNDERWOOD (16)). Untersuchungen über den Resorptionsmechanismus und das Verhalten im Magen-Darm-Trakt machen wahrscheinlich, dass der grösste Teil des Nahrungs-Aluminiums im Intestinaltrakt in Form nichtlöslicher Salze ausfällt, sicher jedoch bis auf eine Spur im Urin mit den Faeces ausgeschieden wird (WÜHRER). Daraus resultiert, dass Aluminium praktisch nicht resorbierbar ist. Selbst 10 bis 15-monatige Zufuhr von Aluminium erhöht bei Hunden seinen Gehalt der Organe nicht, ebenso bleibt die Ausscheidung im Harn völlig unbeeinflusst. Das gleiche Ergebnis hatte STEUDEL bei Ratten (17). Pathologisch-anatomisch kommt es zu geringfügigen Schleimhautreizungen des Magens bei Verfütterung leicht löslicher Aluminiumsalze in grösserer Menge und Konzentration (15). Auch LANG (8) erwähnt die Tatsache, dass dem Menschen zugeführtes Aluminium fast völlig wieder im Kot erscheint. KEHOE und Mitarbeiter fanden sogar, dass mehr Aluminium in den Faeces enthalten war als mit der Nahrung aufgenommen wurde.

Das bestätigt SCOULAR (zitiert nach 16) in ihren Untersuchungen mit Kindern und auch KEHOE konnte zeigen, dass das aufgenommene Aluminium aus der Nahrung und den Getränken einer normalen amerikanischen Erwachsenendiät 36,4 mg beträgt, während die tägliche Durchschnittsausscheidung einen Wert von 41,9 mg erreicht. Der Harn dieser Getesteten enthielt durchschnittlich 0,05 mg / Liter,

was wiederum beweist, dass Aluminium sehr gering resorbiert wird.
SUTTON und MARASAS (18) beschäftigten sich mit der Ausscheidung des Aluminiums im Urin. Sie fanden, dass der Grad der Aluminium-Ausscheidung nach Verabreichung in Form von Aluminium-Chelat vom verwendeten Chelat abhängt. Schliesslich konnte noch mit Hilfe der Emissionsspektralanalyse von menschlicher Milch bei 84 säugenden Müttern festgestellt werden, dass Aluminium in Konzentrationen zwischen 0,001 und 0,01 % während der ganzen Laktationsperiode vorhanden ist (DINEVICH (19)). Die Milch der Frauen, die an Hypogalaktose leiden, enthielt weniger Aluminium als die von Frauen mit normaler Laktation.

In pflanzlichen Organismen ist Aluminium ebenfalls ungleichmässig verteilt. Angereichert kommt es in den grünen Pflanzenanteilen vor, während es in Stengeln und Holz in weit niedrigerer Konzentration vorhanden ist. Einige Pflanzenarten, z.B. Farnkräuter speichern Aluminium im grösseren Mengen (16). Da diese jedoch grasenden Tieren nicht zugänglich sind, konnten bisher auch keine Vergiftungserscheinungen beobachtet werden. In Wurzeln und Früchten kommt Aluminium in stärkerer Konzentration in den äusseren Zellschichten vor. So haben geschälte Kartoffeln beispielsweise einen Aluminium-Gehalt von durchschnittlich 0,2 mg%, während die Kartoffelschale bis zu 30 mg % Aluminium enthalten kann. Ähnlich höher konzentriert ist es auch in Apfelschalen.

Diese Verteilung gilt auch für tierische Membranen, Hühnereiweiss und Dotter enthalten nur 0,03 bis 0,1 mg%, die Eimembranen 2-3 mg% (LANG und SCHOEN (20)). Bisher konnte nicht erwiesen werden, dass Aluminium von entscheidender Bedeutung für Wachstum, Struktur oder Funktion der Pflanze ist (16), während STOKLASA (21) bei Untersuchungen über die biologische Funktion des aufgenommenen Aluminium eine günstige Beeinflussung der Keimung und des Wachstums durch geringe Gaben und eine toxische Wirkung durch sehr grosse Gaben festgestellt hat.

Aluminium und Aluminiumoxydhydrat werden in Amerika als sogenannte Schutzstaube zur Silikoseprophylaxe verwandt. In der deutschen Aluminium-Pulver-Industrie wurden jedoch plötzlich auftretende, schwere Lungenerkrankungen beobachtet. Bis heute weiss man nicht, ob diese pathologischen Reaktionen eine Folge ungünstiger arbeitshygienischer Verhältnisse oder des Zusatzes eines neuen Chemikals, nämlich Ceresins zum Produktionsvorgang sind.

Nach Untersuchungen von KLOSTERKÖTTER (22) verstärkt Ceresin möglicherweise die Reaktion des Gewebes auf metallisches Aluminium. Vermutlich kommt es dabei zu einer verstärkten Kollagenbildung.

Ähnliche schwere Lungenerkrankungen beobachteten andere Autoren in Deutschland und Kanada bei Korundschmelzern und Arbeitern bei der Herstellung von Aluminium-Legierungen. Pathologisch-anatomisch handelt es sich um eine

diffuse Fibrose mit bindegewebiger Verdickung und hyaliner Umwandlung der Alveolarsepten. Als auslösende Faktoren wurden Gamma-Aluminiumoxyd und Siliziumoxyd angesehen. Experimente an Tieren kamen zu widersprechenden Resultaten: Aluminiumoxyd-Applikation, meist prozentual vermischt mit Siliziumoxyd, führte bei Meerschweinchen und Ratten zu Fibrosen. Teilweise waren die Knötchen zellfrei mit dicken kollagenen Faserzügen.

Bei Inhalation von Gamma-Aluminiumoxydhydrat in Meerschweinchenlungen kam es nur zu Staubzellansammlungen mit geringer Verdickung der Alveolarsepten durch lymphoide Infiltration.

Klosterkötter gab reines synthetisches Gamma-Aluminiumoxyd über längere Zeit Mäusen und Ratten intraperitoneal und sah eine starke Fibroplasie. Bei intratrachealer Injektion trat eine geringfügige Gerüstsklerose auf mit weisslichen glasigen Herden bis 2 mm Ø. Inhalationen an Ratten führten zu entzündlichen Prozessen an Bronchien, Lunge und Pleura.

Auf elektronenmikroskopisch-histologischem Wege fand man, dass Gamma-Aluminiumoxyd intrazellulär als Staubaggregat bis zu 1 µ Grösse in Phagozyten gespeichert wird. COHRS und SCHULTE (23) haben damit übereinstimmende Befunde an Tieren festgestellt, denen man Aluminium-Adsorbat-Impfstoffe injiziert hatte.

Der exsudative und proliferative Reiz des Gamma-Aluminiumoxyds ist im Vergleich zur Reizwirkung des Siliziumoxyds wesentlich geringer. Von Menge und Konzentration des abgelagerten Aluminium-Staubes hängt es ab, ob toxische Grade erreicht werden (22).

Eine grosse Bedeutung wird Aluminium als Adjuvans bei immunbiologischen Vorgängen und zwar bei der aktiven Immunisierung zugeschrieben. Aluminium als Kalialaun oder in Form seiner Hydroxyde hat in den sogenannten Adsorbatvaccinen eine ausgezeichnete Adjuvanswirkung.
Es verstärkt und verlängert den gewünschten Effekt dadurch, dass beispielsweise mit Kalialaun gefälltes Formoldiphtherietoxoid (GLENNY (24)) das Antigen aus dem injizierten Depot nur allmählich an das Blut abgibt. LANDSTEINER (25) nahm an, es komme bei Aluminium-Adsorbat-Impfstoffen zu einer langsamen Dissoziation von Toxoid und Adsorbens im Depot.

GLENNY und BARR (26) erreichten mit einer einmaligen Injektion dieselbe Wirkung wie durch die übliche drei-fache Impfung.

SEIBOLD (27) konnte bei der Tetanus-Schutzimpfung mit Aluminium-Adsorbat-Impfstoffen am Antitoxintiter nachweisen, dass die gleichzeitig verabreichte Aluminium-Menge und nicht die Konzentration des Toxoids für die Höhe des Impfschutzes massgeblich war.

STÖCKEL, ZACHERL und LEBEDA (28) untersuchten den Aluminium-Blutspiegel und das Serumeiweissbild nach subcutaner Injektion von reinem Aluminium-

hydroxyd, Aluminium-Adsorbat-Impfstoffen und aluminiumfreier Formolvaccine bei Pferden und Rindern. Es ergab sich dabei sowohl bei Zufuhr von Adsorbat-Impfstoffen als auch bei Injektion von Aluminiumhydroxyd ein kontinuierliches Ansteigen des Aluminium-Spiegels im Blut. Sie nahmen deshalb an, dass die Aluminiumteilchen das Depot zusammen mit dem Antigen in undissoziiertem Zustand verlassen.

Die andere Erklärung, dass nämlich Aluminium und Antigen auch getrennt das Impfstoffdepot verlassen können, ziehen sie allerdings nicht in Betracht.

Ausserdem fanden sie als interessantes Phänomen einen Aluminium-Anstieg im Vollblut auch nach Injektion von aluminiumfreier Formolvaccine über die physiologische Schwankungsbreite hinaus, was sie mit den Immunisierungsvorgängen selbst in Verbindung brachten. Das Erreichen des maximalen Aluminium-Blutspiegels betrug bei Verimpfung von reinem Aluminiumhydroxyd 2 - 3 Tage, bei Zufuhr von Aluminium-Adsorbatvaccine 6 - 8 Tage. Anschliessend fiel die Aluminium-Konzentration im Blut allmählich wieder ab, kehrte aber innerhalb von sechs Wochen noch nicht zur Norm zurück.

STÖCKEL und Mitarbeiter erklären den langsamen Abfall des Aluminium-Blutspiegels mit der Speicherfähigkeit von Leber und Milz für Aluminium, die schon früher EVELETH und MYERS (29) experimentell nachgewiesen hatten.

Kurz nach dem Überschreiten der höchsten Aluminium-Werte im Blut kam es auch zu den Maximalwerten der Gamma-Globuline als Ausdruck intensiver Antikörperproduktion. Wenngleich die Adjuvanswirkung von Aluminium auf seiner adsorptiven Fähigkeit zu beruhen scheint, ist es doch nicht ausgeschlossen, dass Aluminium als Spurenelement selbst eine stimulierende Wirkung auf immunisatorische Vorgänge und damit eine physiologische Bedeutung hat. Zur Beantwortung der Frage nach der Bedeutung des Aluminium in der Physiologie und Pathologie des menschlichen Organismus kommt der klinischen Beobachtung eine wichtige Rolle zu. Dabei wäre zu prüfen, ob vielleicht mit dem Auftreten bestimmter physiologischer und pathologischer Stoffwechselsituationen messbare Veränderungen im Aluminium-Haushalt des menschlichen Organismus feststellbar sind.

Mangels einer entsprechenden Genauigkeit der bisherigen Bestimmungsverfahren wurden wohl keine Versuche unternommen, den Aluminium-Blutspiegel bei verschiedenen Krankheitszuständen zu studieren und klinische Daten dazu in Beziehung zu setzen. Es gibt lediglich Untersuchungen darüber, dass die Aluminium-Aufnahme bis zu 1 g täglich mit Sicherheit harmlos ist. Erst die Aufnahme von mehreren Gramm führt zu toxischen Symptomen wie intestinale Störungen, Koliken und Erbrechen (HARTMANN und Mitarbeiter (30)). In hohen Dosen aufgenommen kann es nach UNDERWOOD auch zu Rachitis führen, indem es störend auf die Phosphatase einwirken soll, doch kommt dies unter normalen Lebensbedingungen nicht vor.

Auch die weit verbreitete Frage, ob es vom gesundheitlichen Standpunkt

vertretbar sei, Speisen in Aluminium-Behältern und -gefässen zuzubereiten und aufzubewahren, kann dahingehend beantwortet werden, dass diese zwar kleinste Mengen von Aluminium abgeben, dadurch aber nicht die menschliche Gesundheit beeinflussen.

Verschiedene Forscher, HADORN (31), LEHMANN (32) und FELLENBERG (33) haben dies untersucht. Saure Speisen lösen Aluminium etwas mehr heraus, fetthaltige verhindern dies durch Bildung eines dünnen Fettfilms auf der Oberfläche des jeweiligen Behälters. So glaubt man heute, dass bei üblicher Zubereitung der Speisen nur so geringe Mengen Aluminium aus Behältern und Gefässen gelöst werden, dass der natürliche Gehalt der Nahrung nicht oder kaum überschritten wird.

Die günstige therapeutische Wirkung von metallischem Aluminium auf die Wundheilung wurde im Jahr 1939 zufällig von BRETTE (34) in Paris entdeckt. Damals kam ein Patient mit einem stark verbrannten rechten Handgelenk in das dortige Krankenhaus de la Marine, das von BRETTE geleitet wurde. Mehr als sieben Wochen behandelte man die in den Tiefen verunreinigte und stark zerklüftete, dauernd Eiter sezernierende Wunde mit den üblichen antiseptischen Mitteln, ohne eine Heilungstendenz zu erzielen. Schliesslich wurde der Patient verdächtigt, die Heilung der Wunde absichtlich zu verhindern. BRETTE beschloss deshalb, die Wunde mit einer sterilisierten, dünnen Aluminiumfolie zu decken, um eventuelle mechanische Reizung auszuschliessen. Als man nach 4 Tagen den Verband entfernte, war weder Eiter vorhanden, noch zerrissenes, zackiges Fleisch. Nach weiteren 4 Tagen war die Wunde vollständig und sauber verheilt.

J. EHINGER beschäftigte sich im Rahmen einer Dissertationsarbeit der Tiermedizinischen Fakultät der Universität München (35) mit dem Problem der Aluminiumwirkung auf die Wundheilung. Durch zahlreiche Versuche (nach EHINGER) wurde folgende Aluminium-Wirkung auf Wunden festgestellt:

1. eine anfängliche Verstärkung des Sekretstromes
2. sehr schnelle Wundreinigung
3. nach dem Aufstreuen aluminiumhaltigen Wundpuders (MEDARGAL) trat fast sofort Schmerzfreiheit ein
4. gute Granulationsbildung
5. rasche Bildung von frischem Epithel unter dem Schutz der Aluminium-Sekretborke

Sämtliche Heilprozesse wurden im Vergleich zu den bis dahin üblichen Verfahren wesentlich abgekürzt.

FUCHS und LUTZEYER (36) haben sich intensiv mit der klinischen Auswirkung der Aluminium-Behandlung beschäftigt. So fanden sie, dass MEDARGAL-Pulver auf frischen Operationswunden weder eine Reizung hervorrief, noch den kosmetischen Effekt beeinträchtigte. Ausserdem zeigte sich eine günstige Aluminium-Wirkung bei eitrigen Prozessen, infizierten Wunden, Abszessen, Phleg-

monen und chronischem Ulcus cruris. Nie traten Intoxikationserscheinungen auf, regelmässig granulierten die Wunden schnell.

Es existieren zahlreiche Auffassungen über den Wirkungsmechanismus des metallischen Aluminium bei der Wundheilung. Nach den Versuchen EHINGERS kommt eine baktericide Wirkung des Aluminium nicht in Frage, ebenso konnte er keine Beeinflussung der Zellteilung der Epidermis und des Mesenchyms durch Aluminium nachweisen.

HORECKER und Mitarbeiter (37) weisen auf die interessante Möglichkeit hin, dass Aluminium in den fermentativen Mechanismus des Succino-Dehydrogenase-Cytochromsystems verwickelt sein könnte. Studien in vitre weiterer Arbeiter zeigten, dass Aluminium, Chrom und einige der seltenen Erdmetalle die Reaktion zwischen Cytochrom C und seinen Reduzierungsmitteln steuern.

GREBENNIKOV (38) erforschte die Höhe der Mikroelemente im Blut von 18 Neugeborenen und stellte fest, dass die Konzentration von Kupfer und Silizium in demselben niedriger war als in dem Blut von schwangeren Frauen, der Gehalt an Aluminium und Titan war jedoch höher als jener der graviden Frauen.

Im Folgenden berichte ich unter IV, V und VI über 392 Krankheitsfälle, deren Krankengeschichten ich genau durchgearbeitet habe.
Insgesamt wurden bei diesen Fällen 708 Aluminium-Bestimmungen durchgeführt.

## IV. BEZIEHUNGEN DES ALUMINIUM-SERUMWERTES ZU PHYSIOLOGISCHEN GRÖSSEN

### a) Aluminium-Durchschnittswerte

Der Gesamtmittelwert, errechnet aus den Serum-Aluminiumwerten von 372 Patienten und 27 gesunden Personen beträgt

1,66 γ Al / 10 ml 16,6 γ %
$\delta$ = 0,78

Aufgeteilt in Geschlechter ergeben sich folgende Mittelwerte:

bei 129 Männern 16,6 γ%
bei 271 Frauen 16,6 γ%

Bei den von SEIBOLD (2) publizierten Untersuchungen, in denen teilweise auch die von mir eben verwendeten Fälle enthalten sind, ergaben sich folgende Mittelwerte:

insgesamt 17,2 γ%
Männer 17,3 γ%
Frauen 17,1 γ%

Die Standardabweichung dazu betrug $\delta$ = 0,80
Im Wesentlichen decken sich somit die Ergebnisse.

Um zu erfahren, ob möglicherweise das Alter der Patienten (einbezogen 27 gesunde Versuchspersonen) in Beziehung zur Höhe des Aluminium-Blutspiegels stehen könnte, wurden die Lebensjahre in Dezennien eingeteilt. Daraus ergaben sich für die Altersgruppe:

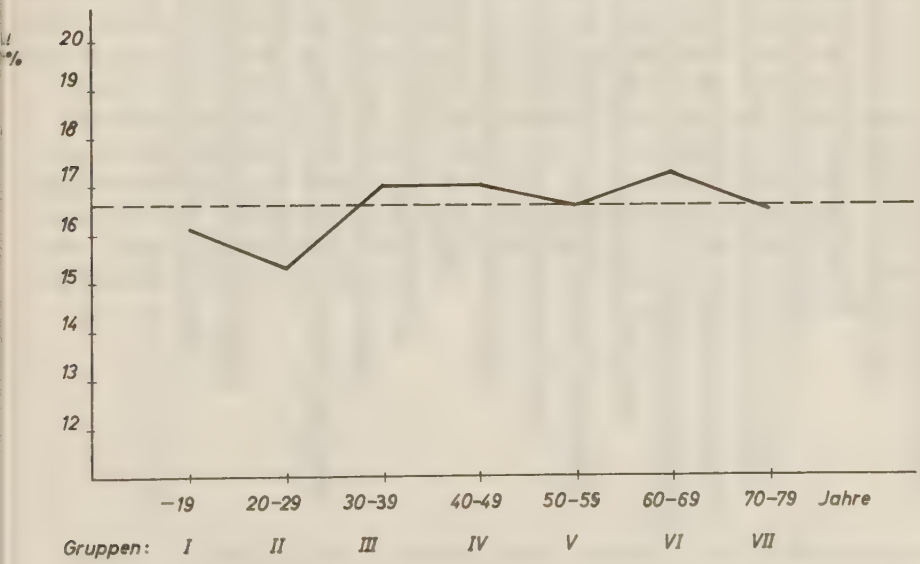
| | | | |
|---|---|---|---|
| I | bis Ende des 19. Jahres | (13 Fälle) | 16,1 γ% Al |
| II | Beginn des 20. bis Ende des 29. | (71 " ) | 15,3 γ% Al |
| III | " " 30. " " " 39. | (63 " ) | 17,0 γ% Al |
| IV | " " 40. " " " 49. | (60 " ) | 17,0 γ% Al |
| V | " " 50. " " " 59. | (85 " ) | 16,6 γ% Al |
| VI | " " 60. " " " 69. | (78 " ) | 17,2 γ% Al |
| VII | " " 70. " " " 79. | (30 " ) | 16,5 γ% Al |

Die Werte des jugendlichen Alters (Gruppe I und II) liegen deutlich unter dem Gesamtmittelwert von 16,6 γ% Al, diejenigen des mittleren und höheren Alters in der unmittelbaren Nähe des Gesamtmittelwertes.

Diese Ergebnisse könnten dahingehend gedeutet werden, dass das Aluminium mit steigendem Lebensalter und zunehmender Aluminium-Expositionsdauer, wie es von einem Begleit-Spurenelement von vornherein zu erwarten ist, vom Körper stärker retiniert wird.

TABELLE 1

Die Altersverteilung der durchschnittlichen Höhe des Serum-Al-Spiegels
(Fallzahl s. Text oben)



b) Aluminium-Durchschnittswerte in Abhängigkeit von der Jahreszeit

Herangezogen wurden hier Aluminium-Bestimmungen von 18 Monaten in der Zeit von September 1958 bis Februar 1960.

Kurve

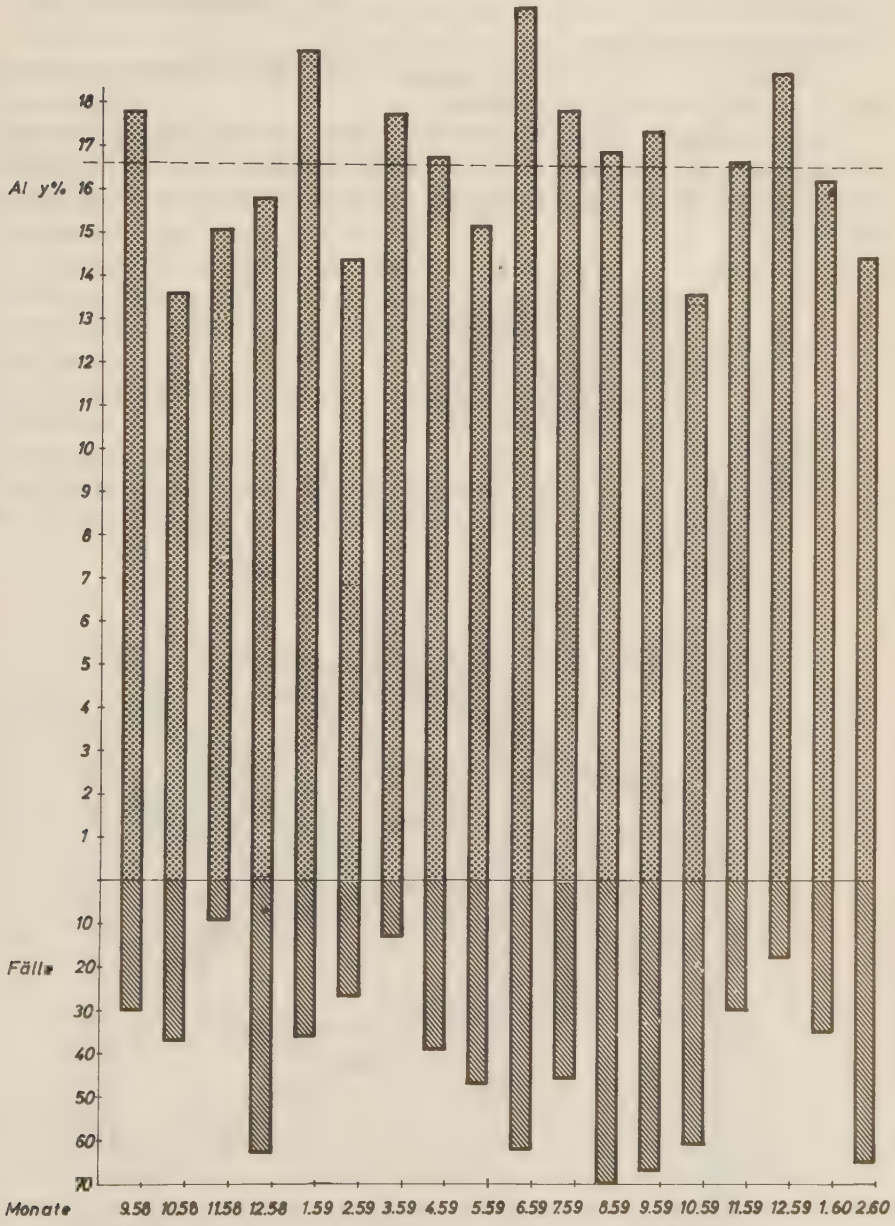
Die Höhe des Aluminium-Serumspiegels wird durch die roten Säulen dargestellt, die gestrichelten Säulen geben die Patientenzahl an.

Geht man vom Durchschnittswert (rote Querlinie) aus, so bewegen sich die Säulen 5, 10 und 16 in einem Bereich deutlich über 10 % gegenüber dem Durchschnittswert. Berücksichtigt man die Zahl der Patienten der einzelnen Gruppen, so enthält das Kollektiv der Säulen 5 und 10 36 bzw. 62 Fälle und kann deshalb bis zu einem gewissen Grade als repräsentativ angesehen werden. Das würde bedeuten, dass die Aluminium-Werte im Januar und Juni aus unbekannten Gründen höher lagen als der Durchschnitt. Demgegenüber liegen die Säulen 2, 6, 14 und 18 mehr als 10 % unterhalb des Durchschnittswertes. Von diesem Kollektiv enthalten die Säulen 2, 14 und 18 eine relativ grosse Zahl von Fällen (37, 61, 65) und sind deshalb ebenfalls bis zu einem gewissen Grade repräsentativ. Das würde bedeuten, dass das Aluminium im Oktober (Säulen 2 und 14) und im Februar (Säulen 6 und 18) erheblich unter dem Durchschnitt liegt.

Wenngleich nun nach dieser Aufstellung relativ hohe Aluminium-Spiegel in den Monaten Januar und Juni und relativ niedrige in den Monaten Februar und Oktober aufzutreten scheinen, so möchten wir doch nach dem gesamten Bild keinerlei Schlüsse auf jahreszeitliche Zusammenhänge ziehen, auch wenn sich solche Gedankenverbindungen aufdrängen, da das Aluminium-Angebot mit der Nahrung durch den relativ hohen Gehalt der Pflanzen an Aluminium jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen sein könnte. Zusammenhänge sind deshalb nicht wahrscheinlich, weil uns jede Bezugsgrösse fehlt und es - wenn überhaupt - sicher einen ganzen Komplex verschiedenster Faktoren für die Höhe des Aluminium-Spiegels im Serum gibt. Der zweite Grund, der uns die Annahme eines Zusammenhanges nicht gestattet ist der erhebliche Unterschied des Aluminium-Spiegels im Verlauf zweier aufeinanderfolgender Monate, beispielsweise Januar-Februar 1959 oder Mai-Juni 1959. Im übrigen ist die Zahl von 400 Beobachtungen, verteilt auf den Zeitraum von 18 Monaten, zur Annahme oder Ablehnung eines Zusammenhanges recht gering.

TABELLE 2

Serum-Al in Beziehung zur Jahreszeit, beobachtet über 18 Monate
(rot = Al-y%-Durchschnittswert; schwarzgestrichelt = Fallzahl je Monat)



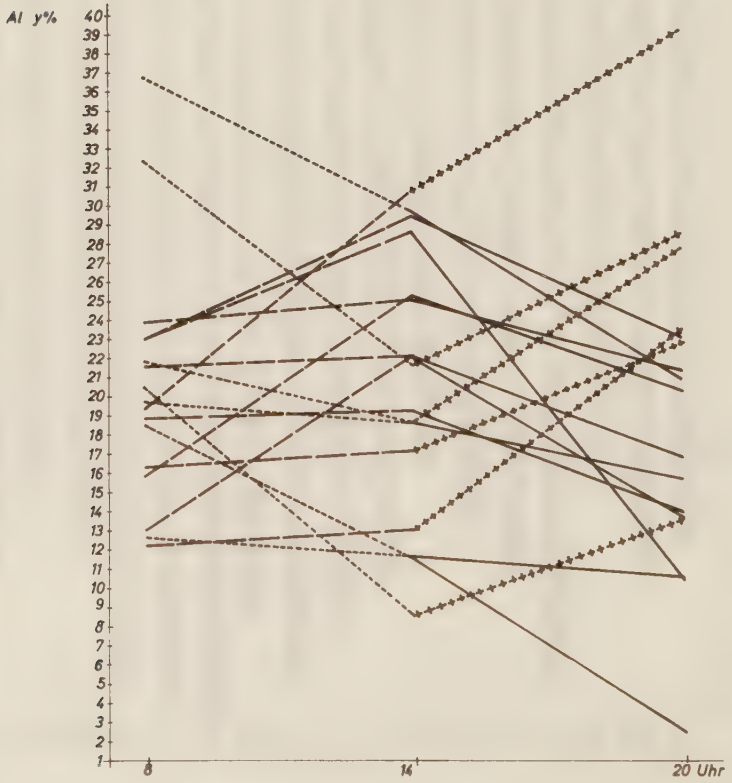
## c) Aluminium-Tagesschwankungen

Die schon vor vielen Jahren erstmals beobachtete und in der folgenden Zeit immer wieder bestätigte Tatsache, dass der Serum-Eisenspiegel einen deutlichen Tagesrhythmus aufweist, war der Grund, nachzuprüfen, ob dies auch beim Aluminium-Spiegel der Fall sei.

Wir werteten 17 Beobachtungen aus, wo wir den Aluminium-Spiegel nüchtern um 8, um 14 und 20 Uhr bestimmten.

Aus der folgenden Kurve, die diese Einzelbeobachtungen zeigt und aus der nächsten Kurve, die die errechneten Mittelwerte für jeweils 8, 14 und 20 Uhr darstellt, sind beim Aluminium-Serumspiegel tagesrhythmische Schwankungen nicht ersichtlich.

*Tabelle 3*
*Serum Al Tagesschwankungen*
*bei 17 verschiedenen Krankheitsfällen*
*(Bestimmung $8^h$, $14^h$, $20^h$*
*——— ansteigend von $8^h$–$14^h$*
*- - - - - - abfallend von $8^h$–$14^h$*
*+++++++ ansteigend von $14^h$–$20^h$*
*——— abfallend von $14^h$–$20^h$*



## V. BEZIEHUNGEN ZWISCHEN ALUMINIUM UND VERSCHIEDENEN KRANKHEITSGRUPPEN

### a) Lebererkrankungen

Wir haben 6 Gruppen von Lebererkrankungen beobachten können und dabei folgende Mittelwerte für Aluminium errechnet:

| | | |
|---|---|---|
| 1) Hepatitis epidemica | in 34 Fällen | 15,8 γ% Al |
| 2) chronische Hepatitis | in 10 Fällen | 13,2 γ% Al |
| 3) posthepatitische Hyperbilirubinämie | in 3 Fällen | 20,0 γ% Al |
| 4) Leberzirrhosen | in 27 Fällen | 16,2 γ% Al |
| 5) Gallensteinleiden, Cholangitis, chron. Cholecystitis und Verschluss durch Steine | in 37 Fällen | 16,5 γ% Al |
| 6) Schwerste Lebererkrankungen mit letalem Ausgang: | | |
| Leber-Koma bei primärem Leberzell-Carcinom | in 1 Fall | 45,0 γ% Al |
| subakute gelbe Leberatrophie bei Seifenabort | in 1 Fall | 20,2 γ% Al |
| Leberzirrhose im letzten Stadium | in 1 Fall | 32,0 γ% Al |

Bei der gesamten Aufschlüsselung aller Leberfälle ergab sich ein Aluminium-Mittelwert von 15,7 γ%, die Standardabweichung dazu beträgt ± 2,25 = 6

TABELLE 4

Serum-Al-Tagesdurchschnittswerte bei 17 Fällen ermittelt, jeweils um 8, 14, 20 Uhr

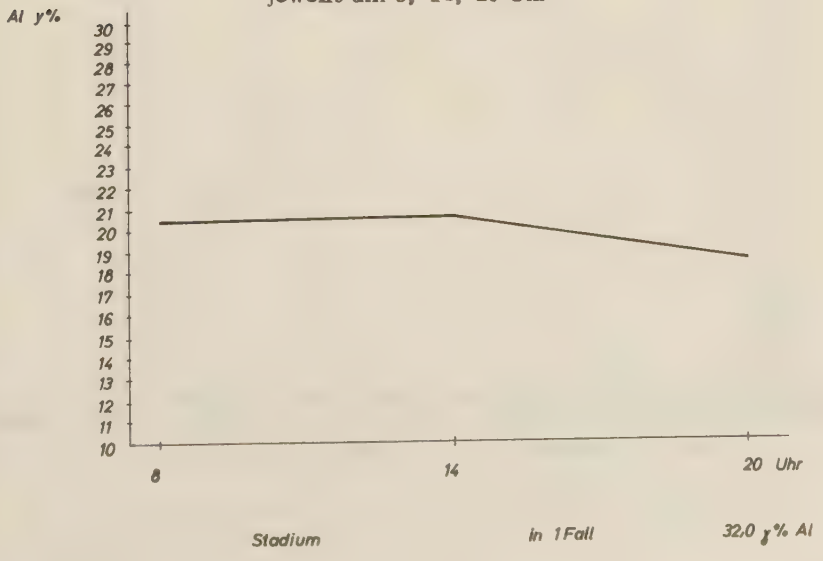
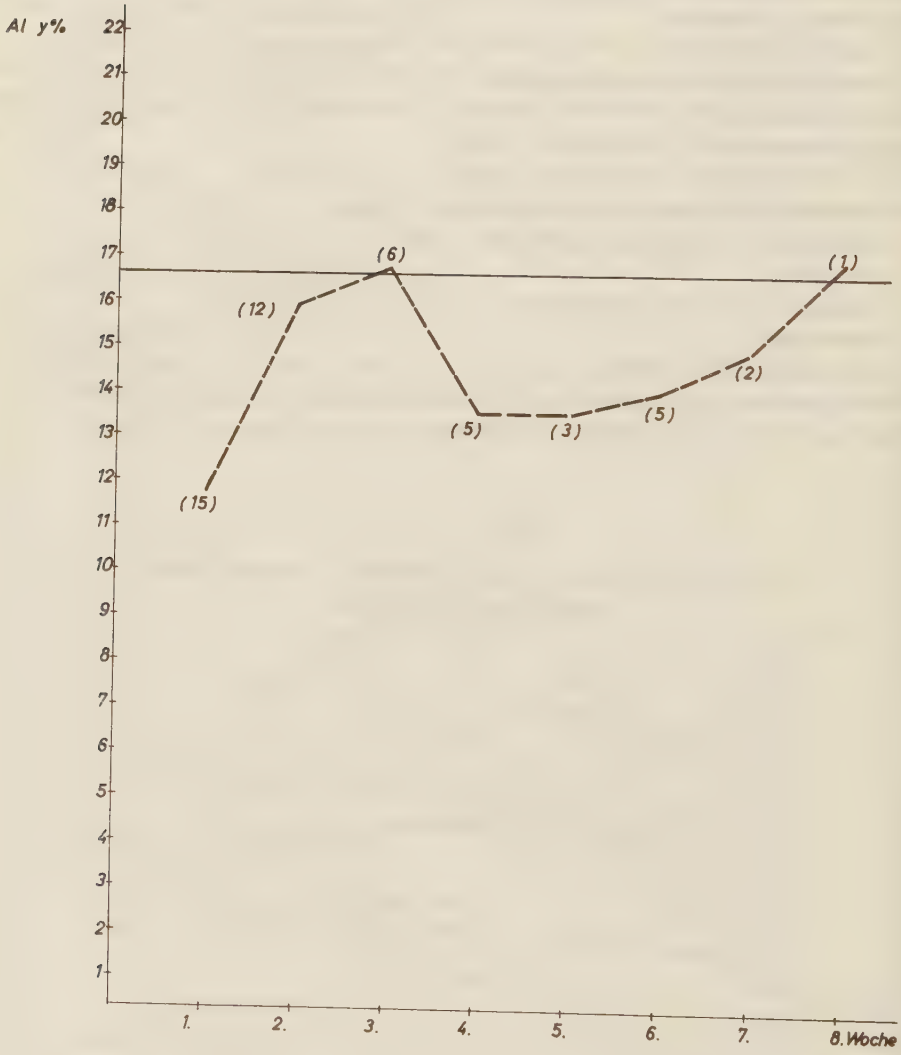


TABELLE 5

Serum-Al-Durchschnittswerte bei Hepatitis epidemica im Verlauf von 8 Krankheitswochen (in Klammern jeweils Zahl der Einzelbeobachtungen)



# TABELLE 6

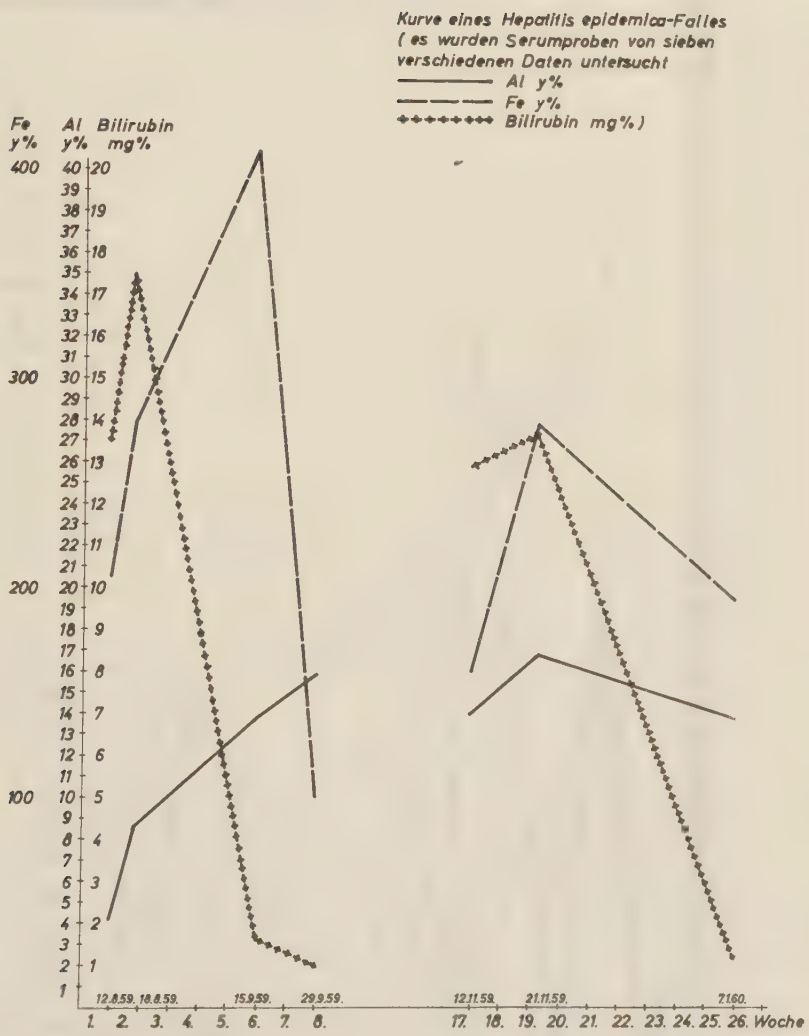

Kurve eines Hepatitis epidemica-Falles
( es wurden Serumproben von sieben
verschiedenen Daten untersucht
Al y%
Fe y%
Bilirubin mg%)
Fe y%
Al y%
Bilirubin mg%
400
300
200
100
12.8.59. 18.8.59.
15.9.59.
29.9.59.
12.11.59.
21.11.59.
7.1.60.
1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8.
17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. Woche
Klinikaufenthalt: 11.8.–2.10.59.
Klinikaufenthalt: 6.11.59. –

TABELLE 7

Serum-Al und Serum-Bilirubin bei 50 Fällen von pathologisch erhöhtem Gesamtbilirubin

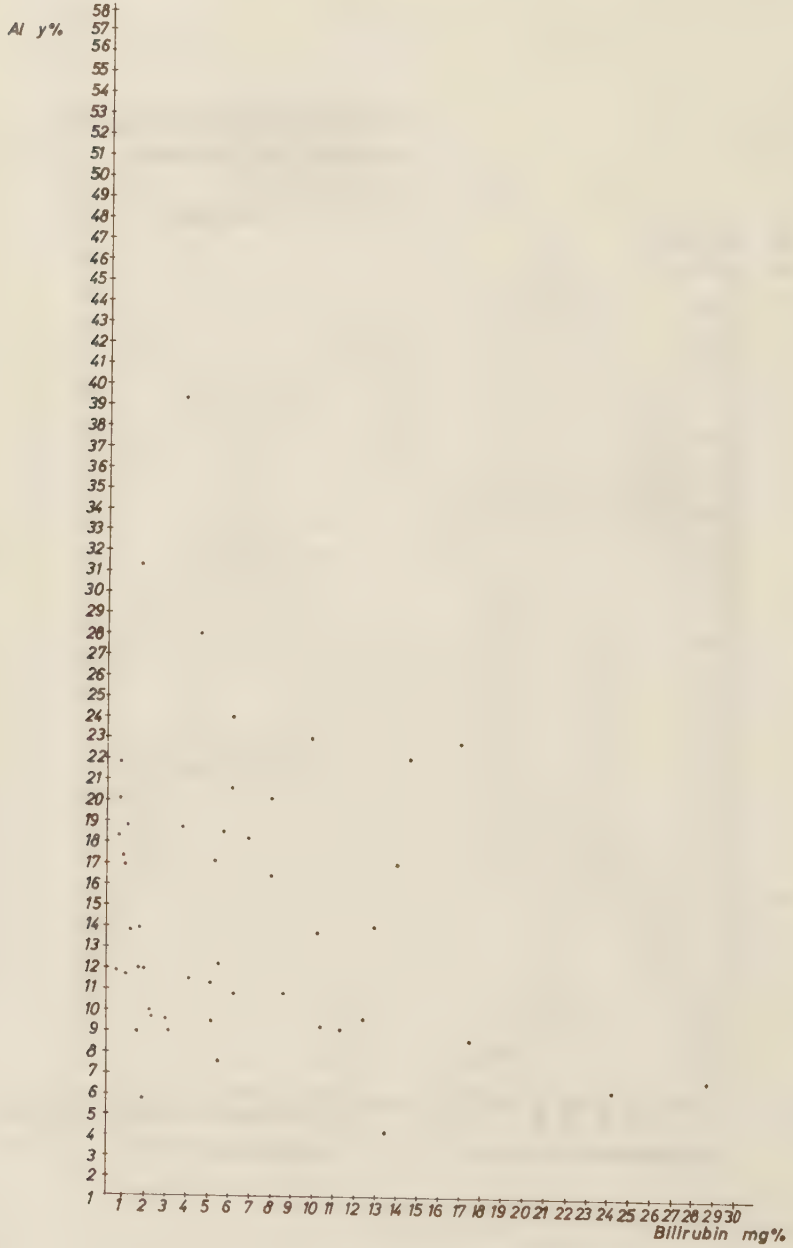


TABELLE 8

Serum-Al und

Weltmann-Band
Takata-Reaktion
Thymoltest
Gesamtbilirubin

bei 15 Lebercirrhosen, geordnet nach der Höhe des Serum-Al
(Al-Durchschnittswert dieser Gruppe 13, 8 y%)

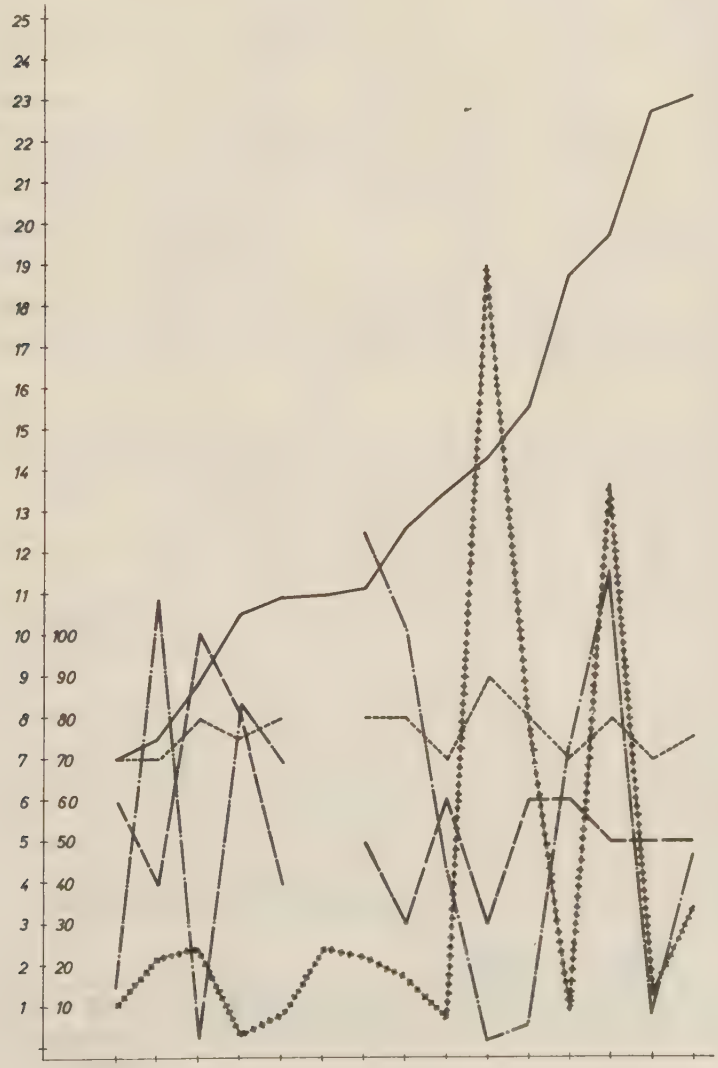
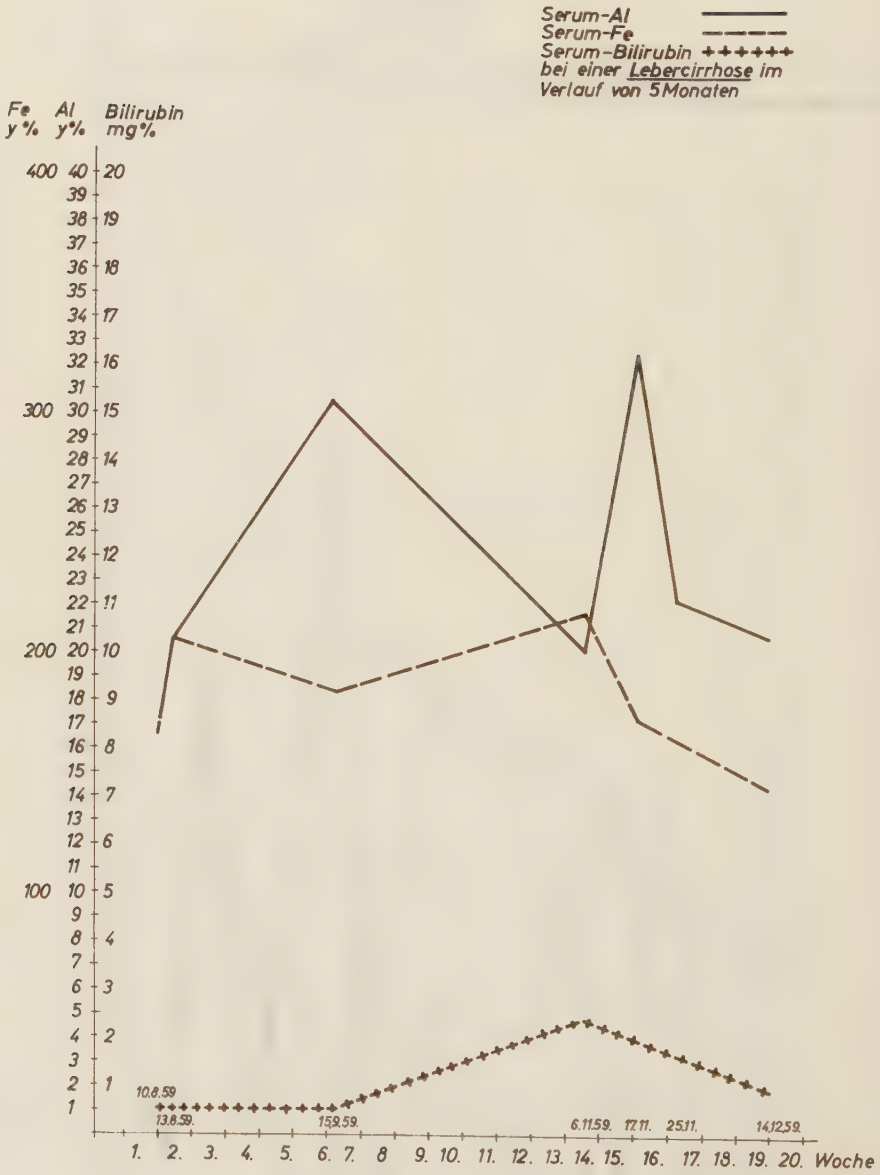


TABELLE 9


Serum-Al
Serum-Fe
Serum-Bilirubin
bei einer Lebercirrhose im
Verlauf von 5 Monaten
Fe y %
Al y %
Bilirubin mg %
400 40 20
39
38 19
37
36 18
35
34 17
33
32 16
31
300 30 15
29
28 14
27
26 13
25
24 12
23
22 11
21
200 20 10
19
18 9
17
16 8
15
14 7
13
12 6
11
100 10 5
9
8 4
7
6 3
5
4 2
3
2 1
1
10.8.59
13.8.59.
1.9.59.
6.11.59.
17.11.
25.11.
14.12.59.
1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. Woche

b) Magen-Erkrankungen

Die Magenerkrankungen von 60 Patienten wurden in drei Gruppen aufgeteilt:

Gruppe I: 17 Ulcus-Fälle 13,7 γ% Al

Gruppe II: 36 Gastritis-Fälle 13,7 γ% Al

hinzu gerrechnet wurden
5 Perniciosa-Fälle, deren
Al-Durchschnitt 10,0 γ% beträgt.

Gruppe III: 7 Magen-Carcinome 13,8 γ% Al

Die Aluminium-Werte sind errechnete Mittelwerte von den Fällen der einzelnen Gruppen.

Nun erfolgte noch eine Prüfung der Aluminium-Serumwerte nach Einordnung der Fälle der Gruppen I und II in hyper-, sub- und anacide Magensaftverhältnisse. Dabei zeigte sich folgendes Ergebnis:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Hyperacidität | in 12 Fällen | Al-Mittelwert | 13,9 γ% |
| Subacidität | in 15 Fällen | " | 12,7 γ% |
| Anacidität | in 26 Fällen | " | 14,3 γ% |

Bei Berechnung des Durchschnittswertes aller Magenerkrankungen resultierte ein Aluminium-Mittelwert von 13,7 γ% mit einer Standardabweichung $\delta = \pm 1,37$

c) Carcinome

Die Aufgliederung unserer Carcinom-Fälle erfolgte in drei Gruppen:

I. Carcinome ohne nachweisbare Metastasen
20 Fälle Al-Mittelwert 20,2 γ%

II. Carcinome mit nachweisbaren Metastasen
19 Fälle Al-Mittelwert 17,2 γ%

III. Zustand nach Operation (Blutabnahme während postoperativen Aufenthaltes in der Chirurg. Klinik)
6 Fälle Al-Mittelwert 19,6 γ%

Die errechneten Durchschnittswerte liegen alle deutlich über dem Durchschnittswert von 16,6 γ% Aluminium im Serum, doch ergeben sich innerhalb der Gruppen keine verwertbaren Unterschiede in der Höhe des Serum-Aluminiumspiegels. Auffallend ist insgesamt, dass der Durchschnittswert aller Carcinom-Fälle von 19,0 γ% Al erheblich über dem Gesamtserum-Aluminiumdurchschnitt liegt.

Nach der eben dargestellten Altersverteilung ist dies sehr wahrscheinlich nicht bedingt durch die bekannte Beziehung zwischen Alter und Carcinomhäufigkeit.

Unter allen Carcinom-Fällen haben wir die Rectum-Carcinome noch gesondert herausgenommen und dabei beobachtet, dass hier der Durchschnittswert bei 18,9 γ% Al liegt.

d) Nieren-Erkrankungen

Die Serum-Aluminiumwerte des gesamten Nierenkollektivs streuen um den Gesamtdurchschnittswert völlig unregelmässig und lassen keine Beziehungen zwischen der Höhe des Aluminium-Serumspiegels und Erkrankungen der Niere erkennen.

Auch besteht keine Parallele zwischen der Höhe des Rest-Stickstoffs und der Höhe des Serum-Aluminiumspiegels. Mit Zurückhaltung kann deshalb geschlossen werden, dass Nierenausscheidungsstörungen - allerdings unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl - nicht mit einer Retention von Aluminium im Serum einhergehen.

e) Hedgkin-Fälle

Als letzte der gesonderten Krankheitsgruppen haben wir den Serum-Aluminiumwert von 10 Hedgkin-Fällen aller Stadien ermittelt und festgestellt, dass die Aluminium-Werte zwischen 12,5 als kleinstem und 31,2 γ% als grösstem Wert schwanken. Der Mittelwert beträgt 18,9 γ%, liegt also etwas höher als der Gesamtmittelwert.

Ähnliches konnte schon bei den Carcinomen als malignes Krankheitsgeschehen im Körper festgestellt werden.

## VI. BEZIEHUNGEN ZWISCHEN ALUMINIUM UND VERSCHIEDENEN KLINISCHEN DATEN

a) Aluminium-Temperatur

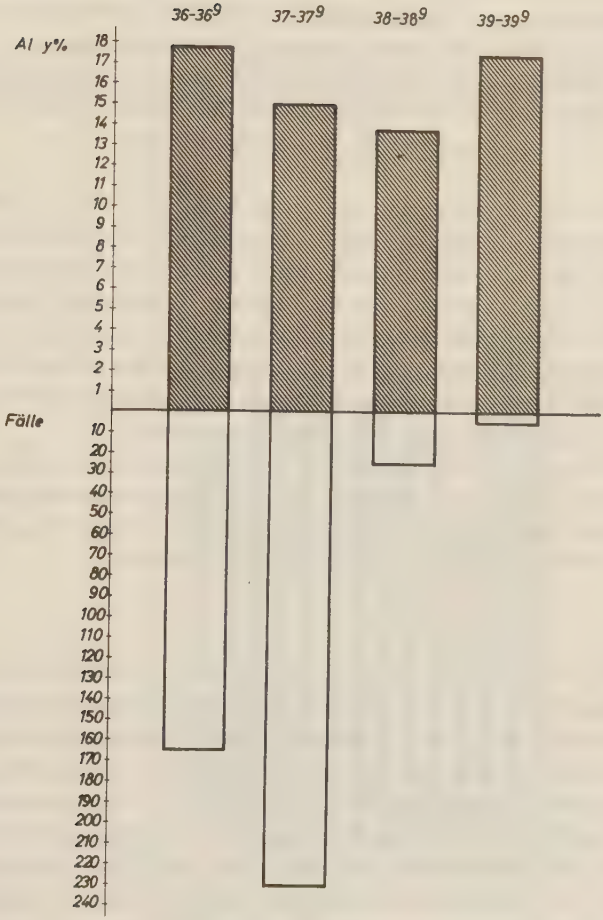
Wir teilten die Fälle nach der Höhe der Temperatur zum Zeitpunkt der Blutabnahme in vier Gruppen ein:

| | | |
|---|---|---|
| I | Tageshöchst-Temperatur | unter 37° |
| II | " " | zwischen 37 und 37,9 |
| III | " " | " 38 und 38,9 |
| IV | " " | über 39° |

In Gruppe IV liegen nur insgesamt 5 Fälle, die sich deshalb mit den grossen Kollektiven der Gruppen I und II nicht vergleichen lassen. Auch die relativ kleine Zahl von Fällen der Gruppe III lässt nur bedingt einen Vergleich mit Gruppe I und II zu. Die Aufteilung der drei Gruppen im Vergleich mit dem Serum zeigt die höchsten Serum-Aluminiumwerte in Gruppe I, die mit 1,2 % weniger als 10 % über dem Durchschnitt liegen. Die Gruppe II liegt genau 10 % unter dem Durchschnitt, die Gruppe III 18 % darunter. Daraus ergibt sich eine leichte Tendenz zum Abfall des Serum-Aluminiumspiegels mit steigender Temperatur.

TABELLE 10

Serum-Al und Körpertemperatur
(rote Säule Al y%
weisse " Fallzahl)



b) Aluminium-BKS

Es interessierte weiter das Verhalten des Aluminium-Serumspiegels im Vergleich zur Höhe der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Wenngleich bei der komplexen Verursachung der Senkungsbeschleunigung Beziehungen zwischen BKS und Serum-Aluminiumspiegel von vornherein unwahrscheinlich sind, erschien uns dies der Nachprüfung wert, da das Aluminium ganz allgemein chemisch enge Beziehungen mit Eiweisskörpern einzugehen pflegt und die Höhe der BKS auf Verschiebungen des Eiweiss-Spektrums im Serum hinweist.

Die zum Zeitpunkt der Blutabnahme oder unmittelbar zuvor durchgeführten Blutsenkungen wurden vom 1. und 2. Stundenwert mit der Gleichung

$$\frac{\text{1. Stunden-Wert plus 2. Stundenwert}}{2}$$

auf einen Einzahlenwert umgerechnet und dessen Höhe unter 10 als physiologisch bezeichnet, womit sich die Gruppe I ergab. Die übrigen Fälle wurden in dreizehn weitere Gruppen aufgeteilt, deren Einzahlenwert jeweils um 10 höher liegt. Die Kollektive dieser Gruppen werden, von der Zahl von 92 Fällen der Gruppe II verständlicherweise mit steigender Senkung kontinuierlich kleiner, wodurch die Vergleichsmöglichkeit der zahlenstarken ersten Gruppen mit den letzten immer geringer wird. Tatsächlich bewegen sich auch die durchschnittlichen Aluminiumwerte im Serum der vier letzten Gruppen in recht weiten Grenzen.

Insgesamt lässt sich beim Vergleich aller Gruppen keinerlei Beziehung zwischen der Höhe der BKS und der Höhe des Aluminium-Serumspiegels erkennen.

Je grösser die Fallzahl, desto näher liegen die Aluminium-Gruppendurchschnittswerte am Serum-Aluminium-Gesamtdurchschnittswert.

c) Aluminium-Elektrophorese

Die elektrische Aufteilung der Serum-Eiweisskörper mittels der heute üblichen Routinemethode der Papierstreifenelektrophorese gibt einen Einblick in die durch die elektrische Ladung bzw. Wanderungsgeschwindigkeit gekennzeichneten Gruppen von Serum-Eiweissmolekülen und deren quantitativen Beziehungen zueinander. Bei der chemischen Affinität des Aluminium-Ions zu Eiweisskörpern war es naheliegend zu prüfen, ob Beziehungen zwischen dem Aluminium-Serumgehalt einerseits und der Zusammensetzung der einzelnen Serum-Eiweissfraktionen andererseits bestehen. Wir beschränkten uns hierbei auf die Fraktion der $Alpha_2$ - und Gamma - Globuline, die klinisch am bedeutungsvollsten beurteilt werden.

Bei den pathologischen Werten der Gamma - Globuline von 18,9 bis 32,0 % ist die Streuung der Aluminium-Werte am dichtesten. Sie liegen hier zwischen 8,0 und 21,0 γ%. Ausserhalb dieses am stärksten betroffenen Bereiches ist die Streuung nach allen Seiten diffus, jedoch wesentlich aufgelockert.

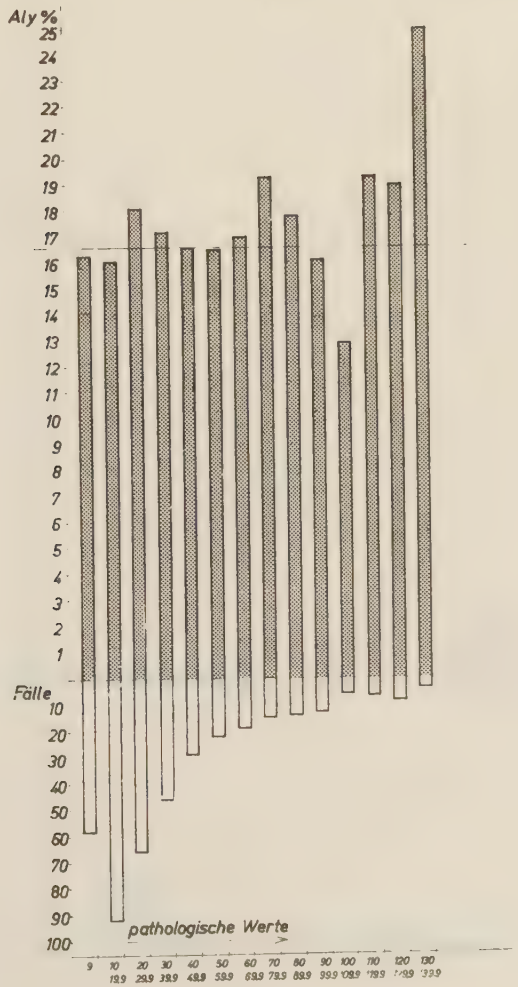
Bei der Fraktion der $Alpha_2$ - Globuline konzentrieren sich die Werte zwi-

schen 7,0 und 11,0 %. Die Streuung umfasst hier auch physiologisches Gebiet. Die entsprechenden Aluminium-Werte umfassen hier hauptsächlich den Bereich von 8,0 bis 19,0 γ%. Die diffuse Aussaat geht hier mehr nach oben und rechts, was dahingehend gedeutet werden kann, dass mit der Vermehrung der $Alpha_2$ - Globuline auch der Aluminium-Spiegel im Serum steigt.

TABELLE 11

Serum-Al und Blutsenkung

(rote Säule = Al γ%; weisse Säule = Fallzahl; BKS = $\frac{1 \text{ Stw.} + 2 \text{ Stdw.}}{2}$)



# TABELLE 12

## Serum-Al und Gammaglobuline der Serum-Elektrophorese

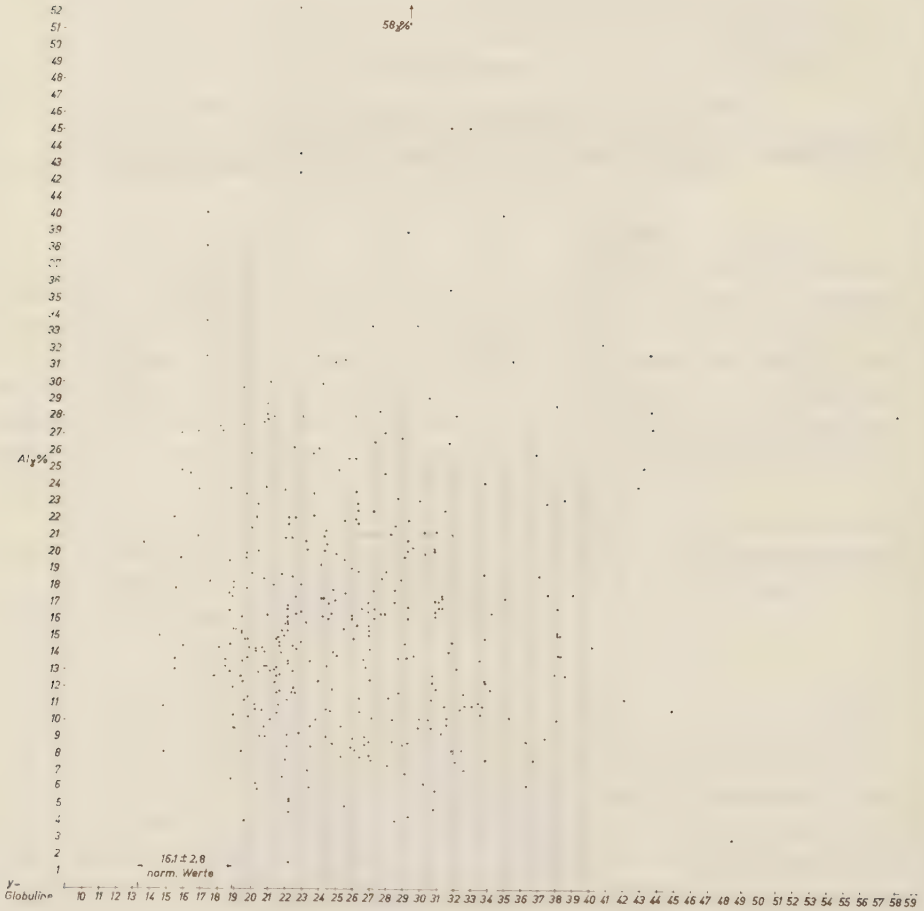


TABELLE 13

Serum-Al und Alpha$_2$-Globuline der Serum-Elektrophorese

d) Aluminium-Eisen

1. Fe - Al - Quotient

Um den Fe - Al - Quotienten ermitteln zu können, mussten bei beiden Elementen die γ%-Werte in γmol-Werte umgerechnet werden.
Dies geschah so:

$$\text{Al}\gamma\text{mol} \quad \frac{\text{Al}\,\%\ \ 10}{27}$$

$$\text{Fe}\gamma\text{mol} \quad \frac{\text{Fe}\,\%\ \ 10}{56}$$

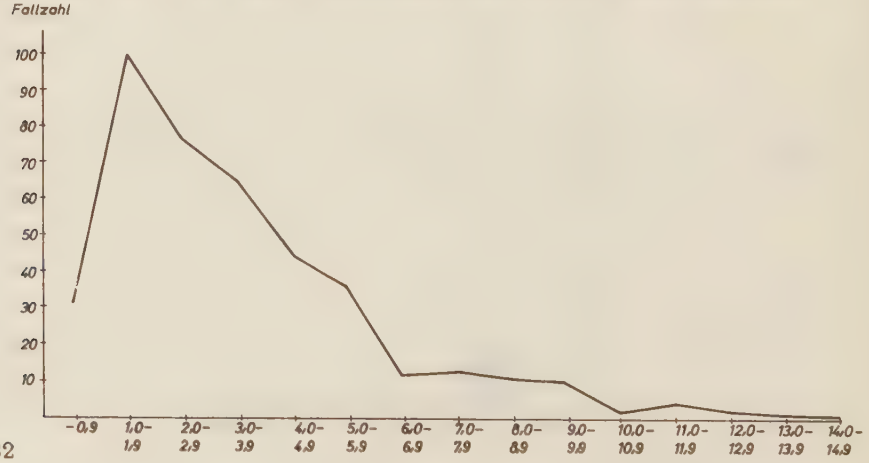
$$\text{Fe - Al - Quotient} \quad \frac{\text{Fe}\gamma\text{mol}}{\text{Al}\gamma\text{mol}},$$

wobei im Nenner das dem Element zugehörige Molekulargewicht steht.

Die nachfolgende Kurve zeigt die Häufigkeit des Quotienten in seinen verschiedenen Bereichen. In 400 ausgewerteten Fällen sind die Quotienten von 1,0 bis 1,9 am stärksten vertreten, es folgen gleichmässig abfallend diejenigen von 2,0-2,9, 3,0-3,9, 4,0-4,9, 5,0-5,9 und jetzt erst diejenigen unter 1, von 0,1-0,9. Aus einer gesonderten Zusammenstellung ergab sich, dass fast ausnahmslos die Höhe des Serumeisenspiegels den Quotienten bestimmt hat, nur in 8 % der Fälle war das Serum-Eisen stark vermindert, bzw. der Aluminium-Wert relativ erhöht, so dass ein Quotient unter 1 resultierte. Mit bestimmten Erkrankungen bzw. Krankheitsgruppen besteht in dieser Hinsicht keinerlei Zusammenhang.

TABELLE 14

Grössenverteilung des Eisen-Aluminium-Quotienten bei 400 Fällen (Quotient s. Text) In 1 Fall liegt der Quotient zwischen 17,0-17,9; in 2 Fällen zwischen 19,0-19,9, diese 3 Fälle werden nicht in der Tabelle angeführt.



2. Eisen-Belastungen

In 88 Fällen wurden die Serumwerte von Aluminium und Eisen bei peroralen Eisen-Belastungen mit Fe II und III Komplex in Form von 4 Dragees FERRLECIT ermittelt und geprüft. Die Aufteilung in drei Gruppen richtet sich nach den Aluminium-Werten:

Gruppe I: Nüchtern-Al-Wert - 3-Std-Al-Wert steigt an
Dies geschah in 22 Fällen = 25 %, davon entfielen:

| | |
|---|---|
| 11 Fälle (50,0 %) | mit Fe-Sog, d.h. der 3-Std-Wert muss doppelt so hoch wie der Nüchternwert sein, Nüchternwert über 60 γ% |
| 9 " (40,9 %) | ohne Fe-Sog, d.h. der 3-Std-Wert erreicht nicht das Doppelte, Nüchternwert ebenfalls über 60 γ% |
| 2 " ( 9,1 %) | Fe-Nüchtern-Wert unter 60 γ% und 3-Std-Wert nicht auf das Doppelte angestiegen |

Gruppe II: Nüchtern-Al-Wert - 3-Std-Al-Wert fällt ab
Das zeigte sich in 46 Fällen = 52,2 %, es entfielen:

| | |
|---|---|
| 24 Fälle (52,1 %) | mit Fe-Sog |
| 15 " (32,6 %) | ohne Fe-Sog |
| 7 " (15,3 %) | Fe-Nüchtern-Wert unter 60 γ% |

Gruppe III: Nüchtern-Al-Wert - 3-Std-Al-Wert bleibt ( 1 % )
So war es in 20 Fällen = 22,8 %, davon haben

| | |
|---|---|
| 4 Fälle (20,0 %) | Fe-Sog |
| 13 " (65,0 %) | keinen Fe-Sog |
| 3 " (15,0 %) | Fe-Nüchtern-Wert unter 60 γ% |

Nach der obigen Aufstellung ergeben sich somit keinerlei Anhaltspunkte über Beziehungen zwischen Aluminium einerseits und Eisen andererseits bei Durchsicht und Prüfung der Werte der Serumproben nach peroraler Eisenbelastung.

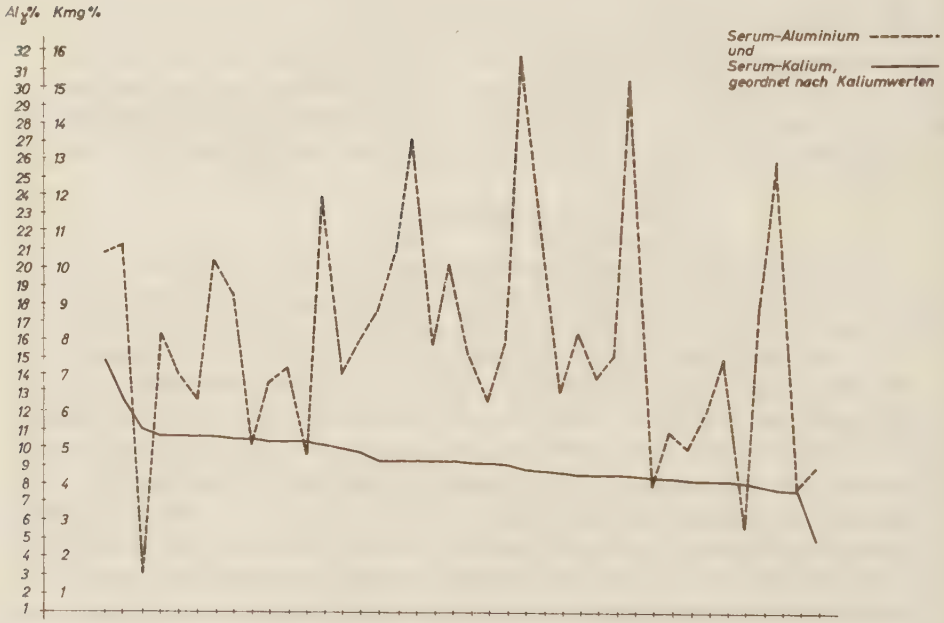
Aus diesen 88 Fällen wurden nun die unkomplizierten Eisen-Mangelzustände ermittelt, hier zeigt sich eine Streuung der Aluminium-Werte zwischen 5,3 und 35,6 γ% in 28 Fällen, der Mittelwert dazu beträgt 18,2 γ%. Bei durch Resorptionsstörungen bedingtem Eisen-Mangel in 18 Fällen schwanken die Aluminium-Werte zwischen 7,6 und 38,8 γ%, der dazugehörige Mittelwert beträgt 18,8 γ%. Einige Fälle von Fe-Mangel sind durch Infekte und Tumoren verursacht. Die übrigen zeigen der Norm entsprechende Eisen-Werte im Serum.

e) Ohne jeden Zusammenhang steht das Aluminium mit den Elektrolyten Natrium und Kalium. Die Kurve Aluminium-Kalium zeigt dies sehr deutlich.

Ebenso konnte keinerlei Zusammenhang zwischen der Höhe des Aluminium-Serumspiegels und der Höhe des Reststickstoffs festgestellt werden. Im Rahmen dessen sagt auch eine gesonderte Kurve nichts über Beziehungen zwischen Harnsäure und Aluminium aus.

Weiterhin finden sich variabelste Aluminium-Werte bei den verschiedensten Höhen der Prothrombin-Indices, der sauren und alkalischen Phosphatase, des ASL-Titers und der Cholesterinwerte. Verbindliches kann jedoch nicht ausgesagt werden, da die geringe Fallzahl berücksichtigt werden muss.

TABELLE 15



Im folgenden sei noch einmal eine Zusammenstellung der Serum-Aluminium-mittelwerte bei einzelnen grösseren Kollektiven samt deren Standardabweichungen gegeben:

Verschiedene Erkrankungen einschl. Carcinom - 223 Fälle

Serumaluminiummittelwert 1,73 µg Al / 10 ml
Standardabweichung $\sigma$ = ± 0,79

Lebererkrankungen - 109 Fälle

Serumaluminiummittelwert 1,57 "
Standardabweichung $\sigma$ = ± 2,25

Magenerkrankungen - 60 Fälle

Serumaluminiummittelwert 1,37 "
Standardabweichung $\sigma$ = ± 1,37

Gesunde Versuchspersonen - 27 Fälle

Serumaluminiummittelwert 1,51 "
Standardabweichung $\sigma$ = ± 0,57

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE:

Der Sinn meiner Arbeit war, mögliche Beziehungen der 708 ausgewerteten Serumaluminium-Bestimmungen zu klinischen Befunden zu untersuchen. Bei der kritischen Auswertung der gesamten geschilderten Gegenüberstellungen sind folgende Ergebnisse festzuhalten:

1) Durchschnittswerte, Geschlecht, Alter, Jahreszeit, Tagesschwankungen.

Der Serumaluminiummittelwert von 372 Fällen beträgt 16,6 Gamma% (1,66 µg Aluminium in 10 mm Serum, Standardabweichung $\sigma$ = ± 0,78) Ein Geschlechtsunterschied bezüglich der Höhe des Serumaluminium-wertes besteht nicht.

Im Alter zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr scheint der durchschnittliche Serumaluminiumwert etwas niedriger zu liegen als nach dem 30. Lebensjahr (Tab. 1). Das untersuchte Kollektiv im Alter bis zum 20. Lebensjahr ist zu klein, um mit den höheren Altersgruppen verglichen zu werden. Die Gruppen oberhalb des 30. Lebensjahres unterscheiden sich bezüglich des Serumaluminiumspiegels nicht. Sollte sich bei weiteren Untersuchungen an einem noch grösseren und einheitlicheren Material ein allgemein geringerer Serumaluminiumwert bei den jüngeren Jahrgängen bestätigen, so wäre die nächstliegende Erklärungsmöglichkeit hierfür die mit dem Alter gleichzeitig zunehmende Expositionsdauer gegenüber einem auf der Erdoberfläche ausserordentlich verbreiteten Spurenelement, wie es für ein sog. Begleitelement kennzeichnend ist.

Das wahrscheinlich jahreszeitlich unterschiedliche alimentäre Alu-

miniumangebot hat auf den Serumaluminiumspiegel offensichtlich keinen Einfluss, da jahreszeitliche Schwankungen vermisst werden (Tab. 2).

Es zeigten sich bei einem allerdings kleinen Kollektiv keine Serumaluminium-Tagesschwankungen (Tab. 3 und 4), die an eine tagesrhythmische Regulation oder Beeinflussung des Aluminiumstoffwechsels denken liessen, wie sie von essentiellen Spurenelementen bekannt ist.

2) Krankheitsgruppen.

Bei dem Versuch, Serumaluminiumwerte einzelner grösserer Krankheitsgruppen zu vergleichen, sei zunächst eingegangen auf Lebererkrankungen. Die Durchschnittswerte der Fälle mit akuter und chronischer Hepatitis, mit Lebercirrhosen und akuten und chronischen Gallenwegserkrankungen weisen keine verwertbaren Unterschiede auf.

Auffallend ist lediglich bei den 3 ausgewerteten Fällen mit akutem Leberzelluntergang im Coma hepaticum eine deutliche Erhöhung des Serumaluminiums gegenüber dem Durchschnitt. Ohne aus dieser kleinen Zahl einen Schluss ziehen zu wollen, sei die Vermutung ausgesprochen, dass beim Freiwerden des Leberzellinhaltes vielleicht das dort retinierte Aluminium in die Blutbahn vermehrt einströmt, zumal das Lebergewebe, wie oben ausgeführt, relativ viel Aluminium enthält. Es gibt daneben auch andere Erklärungsmöglichkeiten, wie etwa die Plasmavolumenabnahme im Finalstadium derartiger Erkrankungen.

Die Verfolgung des Serumaluminiumspiegels im Verlaufe akuter Hepatitiden (Tab. 5) ergab bei einem kleineren Beobachtungsgut relativ niedrige Serumaluminiumwerte am Beginn der Erkrankung, einen Anstieg in der 3. Woche, daraufhin einen Abfall und von der 5. Woche an wieder einen langsamen Anstieg bis zum Durchschnittswert. Der auf durchschnittlich 11,7 Gamma% am Beginn der Hepatitis epidemica erniedrigte Wert ist sehr auffällig, zumal hier ein Kollektiv von immerhin 15 Fällen untersucht wurde. Das Kollektiv der weiteren Verlaufsbeobachtung ist demgegenüber etwas kleiner, weshalb hier Vorsicht am Platze ist.

Die Verlaufsbeobachtungen gaben Veranlassung, die Beziehungen zwischen Bilirubin- und Serumaluminium-Spiegel zu prüfen (Tab. 7), ohne dass sich hierbei eine verwertbare Korrelation ergab. Auf einer anderen Tabelle (Tab. 6) wurde die Verlaufsbeobachtung von Serumaluminiumspiegel, Serumeisen und Serumbilirubin bei einer einzelnen Hepatitis epidemica dargestellt. Obwohl Bilirubin und Serumaluminium sich bis zu einem gewissen Grad spiegelbildlich verhalten, können daraus keine bestimmten Folgerungen abgeleitet werden, weil abgesehen von deutlich erniedrigtem Ausgangswert die übrigen Aluminiumschwankungen zu gering erscheinen.

In diesem Zusammenhang ist die Verlaufsbeobachtung einer Lebercirrhose aufschlussreich (Tab. 9), bei der die Gegenüberstellung der Eisen-, Aluminium- und Bilirubinwerte ganz irreguläre Streuungen ergab, ein Hinweis darauf, wie

wenig berechtigt es ist, voreilige Schlüsse zu ziehen.

Schliesslich wurden 15 Lebercirrhosen (Tab. 8) zusammengestellt, geordnet nach der Serumaluminiumspiegelhöhe, wo sich keinerlei Beziehung des Serumaluminiumspiegels zu den Serumlabilitätsreaktionen (Weltmann-Band, Takata, Thymoltest) und dem Bilirubinspiegel nachweisen liess.

Bei der Gruppe der Magenerkrankungen fand sich insgesamt ein auffallend niedriger Serumaluminium-Mittelwert von 13,7 Gamma% (Streuung $\sigma = \pm 1,27$), der bei den 3 Fällen mit Biermer'scher Anämie besonders niedrig war. Dabei waren die Magensaftverhältnisse nicht ausschlaggebend für die Höhe des Serumaluminiumspiegels, so dass die $p_H$-abhängigen Löslichkeitsverhältnisse des Nahrungsaluminiums als mögliche Ursachen von Serumaluminiumveränderungen ausgeschlossen werden können. Eine Erklärung für diese insgesamt bei Ulcus- und Gastritisfällen erniedrigten Serumaluminiumwerte kann nicht gegeben werden.

Im Gegensatz zur vorigen Gruppe sind die Serumaluminiumwerte bei Carcinomen höher als der Durchschnitt. Die Einordnung der Carcinomfälle in 3 Untergruppen von a) Carcinomen ohne nachgewiesene Metastasen, b) Carcinomen mit Metastasen und c) operativ kurz zuvor entfernten Carcinomen lässt keine Beziehung des durchschnittlichen Serumaluminiumspiegels zum Stadium des Carcinoms erkennen.

Bei der Gruppe der verschiedenen Nierenerkrankungen konnten keinerlei Korrelationen des Serumaluminiumspiegels zu verschiedenen Erkrankungsformen oder zum Grad der Niereninsuffizienz festgestellt und damit auch kein Hinweis auf renal bedingte Aluminiumausscheidungsstörungen gefunden werden.

Die ausgewerteten 10 Hodgkin-Fälle zeigen zwar insgesamt einen gegenüber dem Durchschnitt gering erhöhten Serumaluminiumdurchschnittswert, der an den der Carcinomfälle erinnert, doch ist die Streuung bei dem kleinen Kollektiv relativ hoch.

3) Einzelne klinische Daten:

Bei der Überprüfung von Temperaturhöhe (Tab. 10) und gleichzeitiger Höhe des Serumaluminiumspiegels erscheint zwar bei den grösseren Kollektiven eine Tendenz zum Serumaluminiumabfall bei steigender Temperatur, doch schränken die 5 Fälle des kleinen 4. Kollektivs (Temperatur zwischen 39 und 40°) die Bedeutung dieser Beobachtung wesentlich ein. Eine endgültige Stellungnahme erfordert die Auswertung eines grösseren Kollektivs von Fällen mit hohen Temperaturen.

Naheliegend war die Prüfung der Relation der Höhe der Blutkörperchensenkung zur Höhe des Serumaluminiumspiegels (Tab. 11). Hier ergaben sich keine nachweisbaren Beziehungen.

Bei kritischer Auswertung der in Tabelle 12 und 13 dargestellten Grössen der $alpha_2$- und gamma-Globuline der Serumelektrophorese in ihrer Beziehung zum Serumaluminiumspiegel finden sich ebenfalls keine verwertbaren Ergebnisse. Nach unveröffentlichten Versuchen von SEIBOLD scheint das Aluminium im Serum eiweissgebunden und nicht dialysierbar an die Aluminfraktion gekoppelt zu sein.

Die Beziehungen des Serumaluminiums zum Serumeisen wurden überprüft durch Vergleiche des Serumaluminiumspiegels mit dem gleichzeitig bestimmten Serumeisenwert. Um Vergleiche im molekulären Bereich zu ermöglichen, wurden bei 400 Fällen γ-mol-Werte beider Elemente errechnet und als Eisen-Aluminium-Quotient einander gegenübergestellt (Tab. 14). Die Auswertung liess keinen Zusammenhang erkennen. Das prinzipiell gleiche negative Ergebnis brachte die Auswertung der gleichzeitig ermittelten Serumaluminiumwerte bei oralen Eisenbelastungen, die bei verschiedenen Eisenstoffwechselsituationen durchgeführt wurden.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass auch keine quantitativen Beziehungen des Serumaluminiumspiegels zur Höhe des Serumkaliums (Tab. 15), der Harnsäure, des Prothrombinswertes, der sauren und alkalischen Serumphosphatase, des Antistreptolysintiters und des Cholesterinspiegels aufgefunden werden konnten.

Sichere Aussagen lassen sich trotz interessanter Einzelheiten aus den ganzen Ergebnissen der Auswertung also noch nicht machen. Insbesondere ist es bis jetzt nicht möglich, an Hand dieser Ergebnisse der Lösung der Fragen näher zu kommen, ob das Spurenelement Aluminium beim Menschen ein essentielles Element, ein funktionsförderndes Element oder nur ein Begleitelement ist, wenngleich das letzte immer noch am wahrscheinlichsten ist.

## ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals der Versuch unternommen, das Spurenelement Aluminium in der Form des Serumaluminiumspiegels zur Physiologie und Pathologie des Menschen in Beziehung zu setzen. Dies wurde ermöglicht durch ein von SEIBOLD entwickeltes spektralfotometrisches mit Ionenaustauschern kombiniertes neues Verfahren, das es gestattet, Serumaluminiumbestimmungen in dem erforderlichen minimalen Bereich mit genügender Genauigkeit durchzuführen.

Zunächst erfolgt ein Überblick über die ausserordentlich spärlichen und verstreuten Literaturangaben, die das Spurenelement Aluminium bei Pflanze, Tier und Mensch betreffen.

Im Hauptteil der Arbeit werden 708 Serumaluminiumbestimmungen von insgesamt 372 Krankheitsfällen ausgewertet, in dem die Aluminiumwerte in Beziehung gesetzt werden zu physiologischen Grössen, die gruppenweise zusammengestellten Erkrankungen und zu verschiedenen klinischen Daten. Die Ergebnisse der Auswertung sind folgende:

Der Serumaluminiumdurchschnittswert beträgt 1,66 µg/10 ml Serum = 16,6 Gamma %.

Keine Korrelationen konnten gefunden werden zu Geschlecht, Jahreszeit, Tagesrhythmik, Blutkörperchensenkung, Serumeiweisskörper (Alpha$_2$- und Gamma-Globuline der Serumelektrophorese), Serumeisen (Eisen-Aluminium-Quotient, Eisenbelastungen), Serumkalium, Harnsäure, Rest-N, Prothrombinwert, Serumlabilitätstesten, Serumbilirubin, alkalischer Serumphosphatase, Antistreptolysintiter und Cholesterinspiegel.

Im 2. und 3. Lebensjahrzehnt liegt der Serumaluminiumspiegel etwas unter dem Durchschnittswert. Bei steigender Körpertemperatur fällt in den grösseren Kollektiven der Serumaluminiumdurchschnittswert gering ab.

Bei der Zuordnung der Serumaluminiumwerte zu den einzelnen ausgewerteten Krankheitsgruppen fanden sich keine nachweisbaren Beziehungen zwischen Serumaluminiumdurchschnittswert und Lebererkrankungen verschiedener Genese (akute und chronische Hepatitiden, Lebercirrhosen, Gallenwegserkrankungen) sowie Nierenerkrankungen verschiedener Genese und Stadien.

Auffallend war bei den allerdings nur 3 Fällen von Finalstadium, akuter und chronischer Lebererkrankungen eine deutliche Erhöhung des Serumaluminiumspiegels.

Mit Vorsicht sei bei dem immer noch relativ kleinen Krankengut auf einige Besonderheiten hingewiesen:

Bei der Verlaufsbeobachtung akuter Hepatitiden ergab sich ein unter dem Durchschnitt der ganzen Gruppe liegender und somit auffälliger Serumaluminiumwert am Beginn der Erkrankung. Die Gruppe der Magenerkrankungen wies einen erniedrigten Durchschnittserum-Aluminiumwert auf ohne Beziehungen zum Aciditätsgrad.

des Magensaftes, während bei der Gruppe der Carcinomfälle einschliesslich M. Hodgkin der Serumaluminiumdurchschnittswert leicht erhöht war.

Trotz dieser aufgefundenen Besonderheiten, die einer weiteren Bestätigung an einem noch grösseren Material mit statistischer Sicherung bedürfen, lässt sich nach den Ergebnissen nicht entscheiden, ob das Spurenelement Aluminium beim Menschen eine physiologische Aufgabe erfüllt. Es ist nach wie vor als Begleitspurenelement zu bezeichnen.

Am Schluss der Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. SCHWIEGK, Direktor der I. Med. Univ. Klinik, München dafür zu danken, dass ich an seiner Klinik diese Arbeit durchführen konnte.

Herrn Dr. M. SEIBOLD danke ich für die Themastellung, für seine trotz beruflicher Belastung immer freundliche Bereitschaft, mit der er mir Ratschläge erteilte und besonders für die wertvolle Hilfe, mit der er mich bei der Ausarbeitung und Abfassung meiner Arbeit unterstützte.

Auch Herrn Dr. E. SCHMID und der technischen Assistentin, Frau Ch. OSTHOFF, die die gesamten Serumaluminiumbestimmungen durchführte, danke ich für Ihre Mithilfe.

## L I T E R A T U R


1. Lang K., W. Diemair, E. Hufnagel und H.D. Cremer:
"Die Bedeutung der Spurenelemente in Lebensmitteln"
Behrs Verlag, Wiesbaden-Berlin 1959

2. Seibold M.: Klin. Wochenschr. 38, 117 (1960)

3. Seibold M.: Z. anal. Chem. 173, 389 (1960)

4. Eegriwe E.: Z. anal. Chem. 76, 438 (1929)

5. Alten F., H. Weiland und E. Knippenberg:
Z. anal. Chem. 96, 91 (1934)

6. Millner T.: Z. anal. Chem. 113, 83 (1938)

7. Richter F.: Z. anal. Chem. 126, 426 (1943)

8. Lang K.: Biochemie der Ernährung 166
Verlag Steinkopff, Darmstadt

9. Lewis S.J.: Biochem. Journ. 25, 2162 (1931) zit. nach 13

10. Gerassimow P.N.: Bull. Biol. Med. exp. URSS 7, 88 (1939) zit. nach 13

11. Wolff H.: Biochem. Z. 319, 1 (1948)

12. Kehoe R.A.: J. Nutrit. 19, 582 (1940)
zit. nach GEIGY, Wissensch. Tabellen (1955)

13. Stöckl W.: Z. phys. Chem. 289, 107 (1952)

14. Myers C. und J.W. Mull:
J. Biol. Chem. 78, 605 (1928)

15. Wührer J.: Biochem. Z. 265, 169 (1933)

16. Underwood E.J.: "Trace Elements in Human and Animal Nutrition"
Academic Press Inc., Publishers New York (1956)

17. Steudel H.: Biochem. Z. 253, 387 (1932)

18. Sutton Da und L.W. Marasas:
Experientia 15, 476 (1959)

19. Dinevich L.S.: Vop Pitan 19, 76 (1960)

20. Lang K. und R. Schoen:
Ernährung, Physiologie, Pathologie und Therapie
Springer-Verlag Berlin 117 (1952)

21. Stoklasa und Mitarbeiter:
Biochem. Z. 91, 137 (1918)
zit. nach Speidel H., Dissert. Med. Fak. München (1955)

22. Klosterkötter W.: Arch. Hyg. u. Bakt. 143, 2 (1959)

23. Cohrs P. und F. Schulte:
Zbl. allg. Path. 89, 77 (1952) zit. nach 22

24. Glenny A.T.: J. Path. Bakt. 29, 31 (1926) zit. nach 28

25. Landsteiner K. und J. Jacobs:
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 29, 131 (1932) zit. nach 28

26. Glenny A.T. und M. Barr:
J. Path. Bakt. 34, 118 (1931) zit. nach 28

27. Seibold M.: Med. Monatsschr. 3, 165 (1954)

28. Stöckl W., M.K. Zacherl und K. Lebeda:
Z. phys. Chem. 289, 233 (1952)

29. Eveleth D.F. und V.C. Myers:
J. Biol. Chem. 113, 467 (1936) zit. nach 28

30. Hartmann R.A.: J. Nutrit. 57, 429 (1955) zit. nach 8

31. Hadorn H.: Studien über das Vorkommen des Aluminiums, Eidg. Gesundheitsamt, Bern
zit. nach Speidel, S. 21

32. Lehmann: Arch. Hyg. u. Bakt. 106, 309 und 336 (1931)
zit. nach Speidel, S. 21

33. Fellenberg: Dtsch. Ärztez. 253 (1953)

34. Brette: Revue de l'aluminium, Neue Auslese 7. Heft (1947)
zit. nach 35

35. Ehinger J.: Dissert. "Einfluss d. metall. Aluminiums auf die Wundheilung" Tiermed. Fak. München (1951)

36. Fuchs und Lutzeyer:
Neue Med. Welt, Heft 10 (1950) zit. nach 35

37. Horecker B.L., E. Stotz und T.R. Hogness:
J. Biol. Chem. 128, 251 (1939) zit. nach 16

38. Grebennikov E.P.:
Pedriatrija 38, II, 29-30 (1960)

# L E B E N S L A U F

Als erste Tochter des Arztes Dr. med. Erich Schramm und seiner Ehefrau Maria Schramm, geb. Frank wurde ich Sigrid Schramm am 10.1.1937 in Neutitschein (CSR) geboren.

Schuleintritt im September 1943.
Ausweisung aus dem Sudetenland im Juli 1946.
1946 Besuch der Grundschule Reichenbach i.V., ab 1950 Besuch der Goethe-Ober-Schule Reichenbach i.V., dort legte ich 1954 mein Abitur ab.
Im Wintersemester 1955/56 begann ich mein Studium an der Universität Leipzig, absolvierte dort im Sommersemester 1956 das Vorphysikum, im Sommersemester 1957 das Physikum.
Seit dem Wintersemester 1957/58 studierte ich in München (weiter) und legte nach 11 Semestern vom 6.3. bis 14.6.1961 das Staatsexamen mit Erfolg ab.
Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistentin im Krankenhaus Garmisch-Partenkirchen.